

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - M. H. Fischer, Berlin-Dahlem - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg -
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster -
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

111. Band · Heft 6



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1960

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien

- Dr. med. Johannes Pany, Zur Strahlenschädigung von DNS-Synthese und Mitose. Mit 10 Abbildungen 401

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Prof. Dr. Hans Winterstein und Dr. Eberhard Frömter, Die Wirkung der Vagi und des O₂-Mangels auf das Atmungszentrum. Mit 7 Abbildungen 421

Aus dem Physiologischen Institut und dem Institut für Histologie und Embryologie der Universität Graz

- Prof. Dr. H. G. Klingenberg und Dr. W. Lipp, Physiologische und histologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Farbstoffe auf den Uterus. Mit 4 Abbildungen 428

- Priv.-Doz. Dr. Albrecht Struppeler und Dr. Elisabeth Struppeler, München, Neurophysiologische Untersuchungen an de-afferentierten Muskeln des Menschen. Mit 7 Abbildungen 438

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Prof. Dr. R. Wagner, Über Regelung von Muskelkraft und Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung. V. Mitteilung. Mit 4 Abbildungen 449

- IAEO — Forschungsstipendien für Atomwissenschaftler 479

Schriftleitung: Prof. Dr. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 5 40 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 55 40 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstraße 12, Ruf 55 34 87, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 55 10 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 15, Pettenkoferstraße 18, erbeten.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)

Zur Strahlenschädigung von DNS-Synthese und Mitose*

Von Johannes Pany

Mit 10 Abbildungen

Eingegangen am 4. Januar 1960

Einleitung

Der Primärakt der Absorption von strahlender Energie durch lebende Organismen führt bis zum morphologischen Sichtbarwerden des Strahlenschadens über eine Reihe von Vorgängen, die mit der Bezeichnung „Initiale Phase“ zusammengefaßt werden können. Der Ablauf dieser Prozesse ist nicht bekannt. Er wird ausgelöst durch Strahlentreffer, welche

1. in der Materie selbst Veränderungen an den Makromolekülen erzeugen und
2. das diese Moleküle umgebende Milieu (Zellflüssigkeit) ionisieren.

Damit wird der Stoffwechsel der Zelle gestört und verläuft anomal. Der Grad dieser Veränderungen ist im wesentlichen von der Menge der absorbierten Energie abhängig. Daß verschiedene Organe nicht in der gleichen Weise auf den Strahleninsult reagieren, ist eine Frage der Intensität des Stoffwechsels derselben. Dies gilt auch für die Gewebszellen insofern, als deren verschiedene Strukturelemente bzw. Organellen ebenfalls eine verschiedene Stoffwechselaktivität aufweisen; diejenigen mit der höchsten Aktivität stellen gewissermaßen die strahlenempfindlichsten Zentren dar, deren Schädigung sich während der initialen Phase am raschesten entwickelt.

Es ist klar, daß diese strahlenempfindlichsten Zentren solche sein müssen, in denen eine definierte submikroskopische Struktur und eine entsprechende Anordnung der reagierenden Substrate vorliegt und in denen ein Zustand eines dynamischen Gleichgewichts auf Grund stetig ablaufender Stoffwechselprozesse herrscht. Die Störung einer einzigen Komponente eines solchen genau ausgewogenen Systems muß, auch wenn

* Ausgeführt im Rahmen eines Forschungsauftrages der International Atomic Energy Agency, Wien.

se geringfügiger Natur ist, zur Störung des gesamten Systems führen. Dazu kommt, daß in höheren Organismen infolge ihrer streng korrelierten Lebensprozesse der Gesamtorganismus durch die Störung einzelner Organfunktionen, je nach ihrer Bedeutung für das Ganze, mehr oder minder geschädigt wird. Diese Störung der Korrelation ist jedoch ein weitgehend sekundär ablaufender Vorgang und fällt nicht mehr in die initiale Phase.

In den Zeitraum während und unmittelbar nach der Bestrahlung fallen die Primärwirkungen von Schutzstoffen, die im Augenblick der Bestrahlung vorhanden sein müssen, wenn sie ihre „schützende“ Wirkung ausüben sollen. Zu den nach dieser Auffassung wirkenden Strahlenschutzstoffen zählen unter den zahlreichen bisher in dieser Richtung untersuchten Substanzen in erster Linie die Sulphydrilverbindungen. Ihre Wirkungsweise beruht auf der Annahme, daß die freie SH-Gruppe

1. als reduzierende, d. h. wasserstoffabgebende Gruppe mit Radikalen reagiert, die während der Ionisation der Zellflüssigkeit entstehen. Sofern die in der Strahlenchemie des Wassers gültigen Reaktionen¹ auf das biologische Milieu übertragen werden können², handelt es sich um Folgeprodukte des OH-Ions wie, H_2O_2 (aus $\text{OH}^- + \text{OH}^-$), OH_2 (aus $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}^-$) und angeregter Sauerstoff (aus $\text{OH}^- + \text{OH}^- = \text{H}_2\text{O} + \text{O}^+$) usw.;
2. mit den freien SH-Gruppen im biologischen Material (vor allem in allen Eiweißkörpern) durch vorübergehende S-S-Bindung letztere gegen den Angriff der unter 1. genannten Radikale zu schützen vermag³;
3. mit Sauerstoff, der in der Strahlenempfindlichkeit der Zelle eine erhebliche Rolle spielt, reagiert⁴.

Von diesen Überlegungen unabhängig ist die Frage, wo und in welchem Stadium der Zellteilung die oben genannten Schutzreaktionen zur Wirkung gelangen. Prinzipiell müssen sie in allen Zellen weitgehend gleichzeitig und gleichartig verlaufen und erst die Auswirkung dieser abgelaufenen Schutzreaktionen auf den augenblicklichen Funktionszustand der Zellbestandteile im Verlaufe der Zellteilung wird von Bedeutung sein^{5, 6}. Die eingangs erwähnte Abhängigkeit des Verlaufs der Strahlenschädigung von der Intensität des Stoffwechsels im Augenblick der Bestrahlung wurde in letzter Zeit im Zusammenhang mit der Frage der Schutzstoffwirkung untersucht und die Bedeutung der Stoffwechselintensität für diese Vorgänge erneut bestätigt^{7, 8}. Die Wirkung des lange nach dem Strahleninsult und erst kurz vor dem Wiedererlangen der normalen Stoffwechselhöhe applizierten Schutzstoffes läßt sich allerdings nicht mit den oben erwähnten Ionenreaktionen allein erklären, da der Ablauf derselben von der Stoffwechselintensität des betreffenden Gewebes wahrscheinlich weitgehend unabhängig ist. Naheliegend ist die Auffassung, daß die Wirkung der SH-Schutzstoffe bei der Intensivierung der Regenerationsvorgänge nach dem Strahleninsult eine indirekte Rolle spielt^{6, 9}. Die Tatsache, daß diese Stoffe unter normalen Stoffwechselverhältnissen im Augenblick der Bestrahlung vorhanden sein müssen, spricht dafür, daß der Reaktionsmechanismus der Schutzstoffwirkung kein direkt ablaufender, sondern ein sehr komplexer Vorgang ist. Die Art der Schutzwirkung kann daher angesichts der Vielfalt der Reaktionen, die in der lebenden Zelle ablaufen, in kein Schema gefaßt werden. Die auf hochmolekulare Zellbestandteile strukturverändernd wirkende Primärschädigung ist durch Schutzstoffe nicht beeinflussbar, da sie irreversibler Natur ist.

In vielen Arbeiten (s. zusammenfassende Darstellung in^{10, 11}) ist die Strahlenwirkung auf isolierte Zellbestandteile hochmolekularer Natur wie Eiweißkörper, Fermente, Nukleoproteine usw., in Lösungen und in festem wasserfreien Zustand studiert worden. Trotz wertvoller Einzelergebnisse dieser Arbeiten kann aber im wesentlichen nur das Studium der durch den Strahlenangriff be-

einfließen Lebensvorgänge selbst Einblick in diese Veränderungen ermöglichen. Die Erforschung der Reaktionsabläufe in der initialen Phase der Strahlenschädigung ist auf die Beobachtung von Stoffwechselvorgängen konzentriert und arbeitet in erster Linie mit biochemischen und histochemischen Methoden.

Bei der Untersuchung der Strahlensensibilität verschiedener hochmolekularer Zellbestandteile wurde festgestellt, daß z. B. Fermente in hochgereinigtem Zustand durch sehr geringe Dosen eine Aktivitätshemmung erleiden^{12, 13, 14, 15, 16}, die jedoch ausbleibt, wenn die Fermente nicht ganz rein dargestellt sind. Ebenso zeigen z. B. isolierte Lebermitochondrien, die in isotonen Lösungen mit Dosen von 0,1 r bestrahlt werden, deutliche Hemmung einzelner Fermentsysteme (Citricodehydrogenase)¹⁷, wogegen eine solche Dosis im intakten Lebergewebe bzw. in einem Homogenat von Leberzellen keine nachweisbaren Schädigungen hinterläßt¹⁸. Es müssen also in der intakten Zelle, wie auch in den nicht gereinigten Fermentpräparaten Stoffe zugegen sein, welche die ersten Sekundärwirkungen nach erfolgtem Strahlentreffer abfangen, indem sie selbst reaktionsfähiger sind als ihre nächste Umgebung, oder die mit strahlensensiblen Stoffen in reversible Bindung eintreten und dieselben dadurch schützen. Reaktionen wie die letzteren laufen in jeder Zelle stets ab und sind am Beispiel der in gewissen Stadien der Zellteilung eintretenden Bindung zwischen den strahlenempfindlichen Nukleohistonen und anderen schützend wirkenden Kernproteinen mit Hilfe der „Fast Green“-Färbung wahrscheinlich gemacht worden⁹.

Das Studium der Zellfunktionen, im besonderen der synthetischen Leistungen nach Strahleneinwirkung, hat zunächst eine Klärung hinsichtlich der unterschiedlichen Empfindlichkeit verschiedener Stoffwechselvorgänge erbracht. Auf Grund zahlreicher Arbeiten kann mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, daß die Synthese verschiedener Zellbestandteile (z. B. Proteine, RNS, Lipide) in der Phase, die der Bestrahlung unmittelbar folgt, bei einer der LD_{50/30} entsprechenden Dosis nicht wesentlich gestört weiterläuft¹⁹. Anscheinend wird daher der biochemische Ablauf dieser Mechanismen trotz physikalischer Einwirkung nicht unmittelbar beeinflußt. Die frühest erscheinenden Anzeichen einer Veränderung weist die DNS auf, doch konnte bisher kein exakter Nachweis erbracht werden, auf welche Weise z. B. die sofortige Störung der DNS-Synthese unmittelbar nach der Bestrahlung hervorgerufen wird. Die auf diesem Gebiet geförderten Ergebnisse sind nicht eindeutig und widersprechen einander oft^{20, 21, 22, 23}. Die Frage, ob die Hemmung der DNS-Synthese der primäre biochemische Vorgang bei der Schädigung ist, bleibt offen. In letzter Zeit wurde die Meinung vertreten, daß die Hemmung der DNS-Synthese eher ein biochemischer Sekundärvorgang ist und der Strahlenschaden schon in seinen ersten Wirkungen die Zelle in ihrer Gesamtheit betrifft^{24, 25}. Es zeigen sich nach Bestrahlung mit höheren Dosen sehr rasch intensive Mitosestörungen und pyknotische Veränderungen. Geringere Dosen verursachen eine Hemmung der Mitose, die sich in einer Verlängerung der intermitotischen Phase äußert (Ruhephase zwischen erfolgter Zellteilung und DNS-Synthese, lange Interphase nach Lajtha⁵).

Es ist in der biochemischen Forschung der letzten Zeit klar geworden, daß biosynthetische Reaktionen in einer Reihe ihrer Stufen Gen-abhängig sind²⁶. Es ist ferner festgestellt worden, daß die DNS allein und ohne Kombination mit Proteinen nicht nur als Faktor der Erbeigenschaften wirksam werden kann, sondern daß ihre Einschaltung in alle wichtigen Stoffwechselprozesse entscheidende Bedeutung hat²⁷. Da ferner durch zahlreiche Arbeiten belegt ist, daß die DNS zu den strahlenempfindlichsten Bestandteilen der Zelle gehört, und DNS-reiche Organe oder Bacteriophagen besonders rasch und intensiv geschädigt werden, ist es zunächst naheliegend anzunehmen, daß die Schädigung der DNS das auslösende Moment für alle durch Bestrahlung verursachten pathologischen Vorgänge im lebenden Organismus darstellt. Die Frage, ob es sich dabei um eine Schädigung der im Moment der Bestrahlung vorhandenen

DNS-Moleküle allein, oder — was als wahrscheinlicher anzunehmen ist — außer dieser direkten Schädigung auch um eine solche der DNS-Synthese selbst handelt, gehört z. Z. zu den aktuellsten Themen der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Strahlenpathologie.

In dem von *Watson* und *Crick* ²⁸ vorgeschlagenen Doppelspiralenmodell der DNS sind die beiden Spiralen durch Wasserstoffbrücken zwischen den vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin miteinander verbunden, wobei auf Grund der sterischen Verhältnisse nur Guanin mit Cytosin und Adenin mit Thymin Brücken bilden können. Dies läßt sehr große Möglichkeiten der Kombination zu, da wahrscheinlich in jeder DNS-Spirale die Aufeinanderfolge der 4 Basen von Individuum zu Individuum und von Zelltype zu Zelltype verschieden ist. Daraus ergibt sich einerseits eine hohe Spezifität, andererseits aber auch das sofortige Aussetzen der normalen Funktionen, wenn zumindest eine der beiden Spiralen durch Strahlentreffer an einer Stelle unterbrochen ist und daher nicht mehr in der notwendigen spezifischen Weise in das Stoffwechselgeschehen der Zelle eingreift ²⁹.

Es kann auf Grund dieser Überlegungen angenommen werden, daß auf diese Weise geringfügig geschädigte DNS-Moleküle zwar imstande sein werden, die von ihnen gesteuerten Reaktionen weiterzuführen, daß aber je nach dem Grade der Störung eine mehr oder minder starke Fehlleitung ihrer Funktionen stattfindet. Mit der (wahrscheinlich dosisabhängigen) Dauer der Entwicklung dieser fehlgeleiteten Reaktionen könnte die Zeitspanne, in welcher zunächst keine sichtbaren morphologischen Veränderungen in den Bestandteilen einer Zelle feststellbar sind, erklärt werden (histologische Manifestationszeit).

I. DNS-Synthese und Mitose in strahlengeschädigtem Knochenmark

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, einen Beitrag zur Aufklärung der dem Strahleninsult unmittelbar folgenden Vorgänge von der biochemischen Seite her zu erbringen. Im speziellen waren die Fragen zu untersuchen,

- a) welche zeitlichen und quantitativen Zusammenhänge zwischen der Störung der Mitose und der Synthese der DNS in der initialen Phase bestehen und
- b) inwieweit die als Strahlenschutzstoffe bekannten Sulphydrilverbindungen imstande sind, die strahlenbedingte Störung der mit der DNS unmittelbar zusammenhängenden biochemischen Prozesse in diesem Zeitabschnitt zu beeinflussen.

Der Verlauf der Synthese der DNS unter normalen und durch die Bestrahlung verursachten pathologischen Bedingungen wird mittels Einbau eines spezifischen Bausteins der DNS, des Thymidins — markiert mit radioaktivem Wasserstoff — verfolgt. Nach dem in der Einleitung Gesagten wird die Dauer der initialen Phase einmal von den Bedingungen der physikalischen Einwirkung (Qualität, Quantität, zeitliche und räumliche Verteilung) und des weiteren von der Intensität des Stoffwechsels der betroffenen Organe abhängen. Ist schon die Definition dieser Bedingungen schwierig, so bleibt

bei der Beurteilung der sich dabei ergebenden Wirkungen eine Reihe von Möglichkeiten offen, die durch die Verwendung von Schutzstoffen entsprechend vermehrt werden. Diese Komplikationen erschweren die Untersuchung der in der initialen Phase ablaufenden biochemischen Veränderungen erheblich und machen es notwendig, bei der experimentellen Bearbeitung die Einflußmöglichkeiten auf ein Mindestmaß zu beschränken. Aus diesem Grunde wurde die sonst allgemein angewandte Methode der Inkorporation des markierten Thymidins in die DNS *in vivo* nicht benützt. Nach eigenen Erfahrungen ergeben sich bei der gewählten Methode der Inkubation des isolierten Zellmaterials mit dem markierten Thymidin gleichmäßigere und daher besser vergleichbare Resultate. Dafür sind folgende Vorteile maßgebend:

1. Die von Tier zu Tier verschiedene und damit die Gleichmäßigkeit des Einbaus von Thymidin in die DNS beeinträchtigende „Pool“-Bildung wird umgangen.
2. Eine weitere Beeinflussung des zu untersuchenden Materials durch die im lebenden Organismus ablaufenden strahlenpathologischen und regenerativ wirkenden Vorgänge wird auf ein Minimum beschränkt.

Mit dieser Maßnahme werden auch alle Regulationsvorgänge, wie z. B. die zentralnervöse Steuerung der Knochenmarksbildung und die humorale Wirkung verschiedener inkretorischer Drüsen³⁰, die nach dem Strahlensinsult besonderen Veränderungen unterworfen sind, ausgeschaltet.

Die Benützung von einzelligen Lebewesen oder von Bakteriophagen als Substrate, welche die Forderung nach Einheitlichkeit des Materials am ehesten erfüllen, ist wegen der Unübertragbarkeit der damit gewonnenen Resultate auf höher organisierte Lebewesen nur von beschränktem Wert. Es muß daher das Zellmaterial eines Säugers gewählt werden, das eine entsprechende Strahlensensibilität aufweist und das außerdem ohne zu starke Beeinträchtigung seiner Lebensfähigkeit auch außerhalb des Organismus für gewisse Zeit (24 Stunden) in geeigneten Medien überlebend erhalten werden kann. Trotz seiner komplexen Zusammensetzung wurde rotes Knochenmark der üblichen Labortiere (Ratte, Meerschweinchen) gewählt, weil es die geforderten Bedingungen am ehesten erfüllt.

Die in letzter Zeit beobachtete Schädigung des Zellwachstums in Kulturen durch zu hohe Dosen oder zu große spezifische Aktivität des verwendeten, mit Tritium markierten Thymidins wurde in erster Linie in Kulturen festgestellt, die nach 24 Stunden Inkubation mit dem markierten Material und nach Beseitigung des aktiven Mediums noch über eine Woche in einem aktivitätsfreien Medium weitergezüchtet worden waren^{31, 32}. Die von uns verwendete geringere spezifische Aktivität und geringere Zusätze an Tracersubstanz sowie die sofortige Verarbeitung nach 24 Stunden Inkubation verringerten diese Schädigung der Kulturen auf ein für die Fragestellung erträgliches Maß.

Methodik

Um möglichst rasch sich differenzierendes Material zu erhalten, werden junge Ratten (80—120 g) und junge Meerschweinchen (200—250 g) beiderlei Geschlechts aus eigener Zucht verwendet. Sie werden gleichmäßigen Bedingungen der Stallhaltung und Ernährung unterworfen. Futter: Rattenkeks besonderer Zusammensetzung (Kohlehydrate, Proteine, Salze, Wirkstoffe), Hafer, frisches Grünfutter und Wasser ad lib. Zu den Versuchen werden die Tiere erst nach mehrmaligen Gewichts- und Gesundheitskontrollen herangezogen. 12 Stunden vor Beginn des Versuches wird das Futter entzogen, Wasser belassen. Die Bestrahlung wird in zylindrischen Plexiglas-Käfigen (250 mm lang, 150 mm ϕ , 5 mm Wandstärke) durchgeführt. Der Käfig rotiert während der Bestrahlung um seine Längsachse mit 12—15 U. p. m. Der Zylinder ist mit Plexiglas der Länge nach in mehrere Segmente unterteilt, so daß die Tiere in ihrer Längsachse fixiert bleiben, und an beiden Enden mit perforierten Deckeln versehen. In allen in dieser Arbeit publizierten Versuchen wird einheitlich eine Dosis von 600 r Ganzkörperbestrahlung verabreicht (Tiefentherapie-Pendelgerät, 190 KV, 20 mA, 2 mm Al/0,5 mm Cu, 50 r/min, Fokusabstand 55 cm bis zur Körpermitte des jeweils der Röhre am nächsten liegenden Tieres) *.

2, 4, 8 und 25 Stunden nach der Bestrahlung werden die Tiere durch Entbluten aus den Carotiden getötet, das Blut in Zentrifugenröhrchen aufgefangen und nach Gerinnung das Serum durch Zentrifugieren gewonnen. Alle Geräte und Gefäße werden sterilisiert und es wird unter sterilen Bedingungen gearbeitet. Der Thorax wird sofort geöffnet, aus Sternum und den größeren Rippen das Knochenmark entnommen und in Tyrodelösung (Glukosegehalt 0,2 %) fein suspendiert, nach Dekantieren von sich rasch absetzenden Gewebestückchen und Zellklümpchen mit geringer Tourenzahl (etwa 1000 U. p. m.) kurz zentrifugiert. Die sedimentierten Zellen werden in folgender Inkubationsflüssigkeit erneut suspendiert: 60 % Tyrodelösung (mit 0,2 % Glukosegehalt) + 40 % Serum, das aus dem Blut des Versuchstieres gewonnen wurde. Die Ansätze enthalten mit Tritium markiertes Thymidin von einer spezifischen Aktivität von 360 Mikrocurie/Millimol und in einer Menge von 1,5 Mikrocurie/ml Ansatz. Gesamtmenge eines Ansatzes 2 ml. Doppelansätze von jeder Knochenmarksprobe, die ihrerseits eine Mischprobe aus mindestens 2 Versuchstieren darstellt. Die in einem solchen Ansatz suspendierten Zellen betragen etwa 500 000/ml und diese Größenordnung wird in allen Versuchen in annähernd gleichen Grenzen gehalten.

Die Inkubation für 24 Stunden bei 37° C erfolgt in offenen 10 ml Erlenmeyer-Kolben mit flachem Boden, so daß die Suspension in einer dünnen Schicht ausgebreitet genügenden Kontakt mit Luft behält. Um Flüssigkeitsverlust und damit eine Veränderung der osmotischen Verhältnisse zu vermeiden, werden die Kölbchen in einer feuchten Kammer gehalten.

Nach 24 Stunden werden die Zellen durch möglichst schonendes Zentrifugieren mit Tyrodelösung von nicht inkorporierter Aktivität freigeswaschen und Ausstriche auf präparierten Objektträgern angefertigt. Die Oberflächenpräparation der Objektträger mit einem sehr dünnen Überzug von gehärteter Gelatine sichert das Festhaften sowohl der ausgestrichenen Präparate als auch des nach Fixieren (10 min) in 80 %igem Alkohol und Trocknen aufgezogenen Kodak Stripping Films AR 10 in allen weiteren Phasen der Verarbeitung. Die montierten Stripping-Filmstreifen werden über Silicagel getrocknet und in lichtdichten Blechbehältern im Kühlschrank zur Exposition der Filme aufbewahrt. Nach vier Wochen erfolgt die photographische Ausarbeitung.

* Für die Ermöglichung der Bestrahlungen danken wir Herrn Prof. Dr. E. G. Mayer, Vorstand des Zentral-Röntgeninstitutes der Universität Wien.

Auswertung

Das Phasenkontrastmikroskop gestattet ohne Färbung sowohl in der Präparat- als auch in der Filmebene auszuwerten. Die Färbung der Präparate unter dem montierten Film nach dessen photographischer Verarbeitung geht auf Kosten der klaren Differenzierung in der Silberkornschicht und gibt keine eindeutig auswertbare Färbung der Zellen. Sie wurde daher fallen gelassen.

Die Auswertung erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Im Phasenkontrastmikroskop werden in der Präparatebene alle kernhaltigen Zellen des Knochenmarks ausgezählt. Sodann werden in demselben Präparat alle intakten kernhaltigen Zellen registriert, die eine eindeutige Markierung von mindestens 10 geschwärzten Silberkörnern je Zelle aufweisen. Damit werden alle Knochenmarkzellen, welche markiertes Thymidin aufgenommen und die DNS-Synthese durchgeführt haben, festgestellt. Der Blindwert an Silberkörnern im verwendeten Filmmaterial ist sehr gering und konnte vernachlässigt werden.
2. Die Markierung über den Zellen wird mikro-photographiert und die ausgearbeiteten Negative werden stark vergrößert projiziert. Die geschwärzten Silberkörner über den markierten Zellen werden ausgezählt.
3. In einer Reihe von Versuchen werden gleichzeitig hergestellte Knochenmarksausstriche nicht belegt, sondern nach Pappenheim gefärbt und die Art der Veränderungen in den einzelnen Zellformen qualitativ bestimmt. (Eine quantitative Auswertung solcher Versuche ist im Gange.)

Aus den nach der Auszählung unter 1. gewonnenen Werten wird der Prozentanteil an markierten Zellen in den erfaßten Feldern, d. h. die Zahl der Mitosen berechnet. Von jedem Versuchsansatz werden 4 Ausstriche autoradiographisch ausgewertet und aus jedem Ausstrich mindestens 10 Felder ausgezählt. In dem verwendeten Knochenmark läuft eine nichtsynchronisierte Zellteilung der verschiedenen Zelltypen ab und in dem Zeitraum von 24 Stunden der Inkubation, während welchem sich die synthetisierende DNS markiert, wird daher ein durchschnittlicher Wert erfaßt.

(Die nach der Mitose ablaufende Ruhephase — nach *Lajtha* ⁵ die „lange“ Interphase — dauert etwa 24 Stunden, die darauffolgende Syntheseperiode der DNS etwa 12 Stunden; nach einigen Stunden der „kurzen“ Interphase erfolgt die Teilung, worauf die Tochterzellen erneut in die lange Interphase eintreten.)

Die unter den verschiedenen Versuchsbedingungen auf dieselbe Weise erfaßte Mitoserate ist also stets vergleichbar. Bei der Auszählung finden sich in allen Präparaten immer wieder Zellen, die eben in Teilung begriffen sind, auch in denjenigen Präparaten, deren Mitoserate strahlen- und zeitbedingt (25 Stunden nach Bestrahlung) sehr gering ist.

Die Auszählung der Silberkörner über den photographierten und stark vergrößerten Zellen, die sehr gut durchführbar ist (s. Abb. 1 und 2), ergibt 2 Möglichkeiten der Auswertung, die in Koordination mit der Bewertung der unter denselben Bedingungen gewonnenen gefärbten Präparate durchgeführt wird:

- a) Die Zahl der Silberkörner gibt Aufschluß über die Intensität der DNS-Synthese.
- b) Die statistisch erfaßte Verteilung der Zahl der Silberkörner innerhalb einer Versuchsserie (z. B. alle 2 h Werte) gibt an, welche Zelltypen markiert und welche je nach den Versuchsbedingungen zwar im gefärbten Präparat festgestellt werden, aber nicht markiert haben.

(Es wird in bereits im Gang befindlichen Versuchen die quantitative Erfassung dieser Zusammenhänge bearbeitet.)

In jeder Versuchsserie laufen unter denselben Versuchsbedingungen nicht bestrahlte Kontrollen mit, welche die jeweiligen Bezugsgrößen liefern. Bei der



Abb.1. Silberkörner über einer eben in Teilung begriffenen Knochenmarkszelle, Ratte, 25 h nach 600 r, Cystein geschützt, Vergr. 4300 \times .

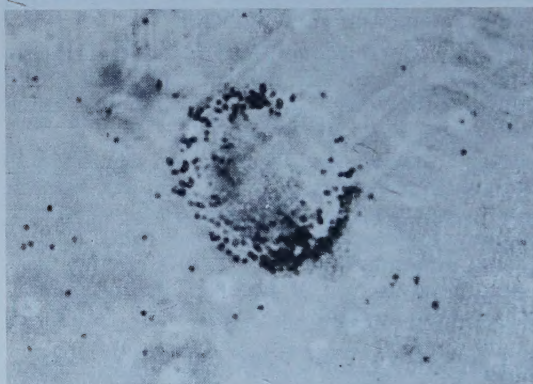


Abb.2. Silberkörner über einer eben in Teilung begriffenen Knochenmarkszelle, Meer-schweinchen, 8 h nach 600 r, ungeschützt, Vergr. 4300 \times .

Bestimmung der Mitoserate wird die in den Kontrollen ermittelte Intensität gleich 100 gesetzt und die in gleicher Weise erfaßten Versuchswerte darauf bezogen.

Die Verteilung der Silberkornzahlen in gleichartigen Versuchen wird in der prozentuellen Verteilung der gesamten in einer Versuchsgruppe ausgewerteten Zellen mit gleicher Körnerzahl ausgedrückt.

Veränderungen nach 600 r Ganzkörperbestrahlung

Die nach 12 Stunden Fasten bestrahlten Tiere erhalten nach der Bestrahlung Futter und Wasser ad lib. Das Futter bleibt während der ersten 24 Stunden meistens unberührt, Wasser wird genommen. Bei der Blutabnahme zeigt sich erst bei den 25-Stunden-Gruppen eine eben wahrnehmbare Veränderung der Gerinnung und eine Änderung des Farbtones nach blau-rot. Die Konsistenz des präparierten Knochenmarks ist 2 Stunden nach Bestrahlung kaum verändert, die Suspension in den Wasch- bzw. Inkubationslösungen verläuft noch normal, es zeigen sich

noch keine Verklumpungen. Letztere treten vereinzelt bereits 4 Stunden nach der Bestrahlung auf, zeigen sich bei den 8-Stunden-Werten generell und sind nach 25 Stunden sehr verstärkt. Die Suspension läßt sich bei den 8-Stunden-Präparaten noch einigermaßen, nach 25 Stunden nur mehr sehr schwierig darstellen und braucht zum Erreichen der angegebenen Zellzahl wesentlich mehr Material als bei den Anfangswerten.

Die mikroskopische, rein qualitative Auswertung der gefärbten Präparate ergibt nach 2 Stunden außer einer beginnenden Hyperämie und einem vermehrten Auftreten von reifen Erythrozyten keine sichtbaren Veränderungen. Die Färbbarkeit der Zellen ist noch normal und das Verhältnis von myelopoetischen zu erythropoetischen Zellformen von etwa 70:30 ist als normal anzusehen. 4 Stunden nach der Bestrahlung hat sich die Hyperämie verstärkt und die Färbbarkeit der Zellen schon nach eosinophil verschoben. An den Strukturen der verschiedenen Zelltypen ist noch keine wesentliche Änderung zu bemerken. 8 Stunden nach der Bestrahlung macht sich die beginnende Verklumpung schon beim Ausstreichen bemerkbar, die Homogenität der Ausstriche ist bereits deutlich gestört. Die Blutfülle hat stark zugenommen, die Erythrozyten liegen in Haufen geballt. Die Zellen des myelopoetischen Systems beginnen zu degenerieren, schlechte Differenzierbarkeit der einzelnen Zwischenstufen mit starker eosinophiler Färbung tritt auf. 25 Stunden nach Bestrahlung sehen die Präparate farbmäßig fast wie Blutausstriche aus. Es sind überwiegend Erythrozyten vorhanden, die mengenmäßig verminderten Zwischenformen der verschiedenen Reihen lassen sich kaum mehr differenzieren, die vereinzelt noch feststellbaren Megakaryozyten sind wie die übrigen Formen der myeloischen Reihe sehr stark eosinophil gefärbt und zeigen starke Destruktion der Kerne. Es sind alle Zwischenformen vermindert, so daß ausgereifte Formen überwiegen.

Tabelle 1

Mitoserate in % nach 600 r Ganzkörperbestrahlung
(Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Species	Zeit nach Bestrahlung				
	Kontr.	2	4	8	25 Std.
Meerschweinchen	100	26,2 \pm 2,8	23,4 \pm 2,2	28,3 \pm 3,5	20,5 \pm 2,6
Ratten	100	25,4 \pm 3,1	22,2 \pm 3,2	24,8 \pm 2,2	13,5 \pm 3,1

Die Auswertung der Autoradiogramme ergibt folgendes Bild: Der Prozentanteil der Mitosen ist schon 2 Stunden nach Bestrahlung mit 600 r auf ein Viertel der Kontrollen abgesunken und bleibt mit einigen Schwankungen in dieser Höhe bis zum 8-Stunden-Wert, um beim 25-Stunden-Wert noch weiter abzufallen. Die aus 18 Versuchsreihen mit Meerschweinchen und 10 Versuchsreihen mit Ratten ermittelten Werte sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Der Abfall ist bei Ratten stärker als

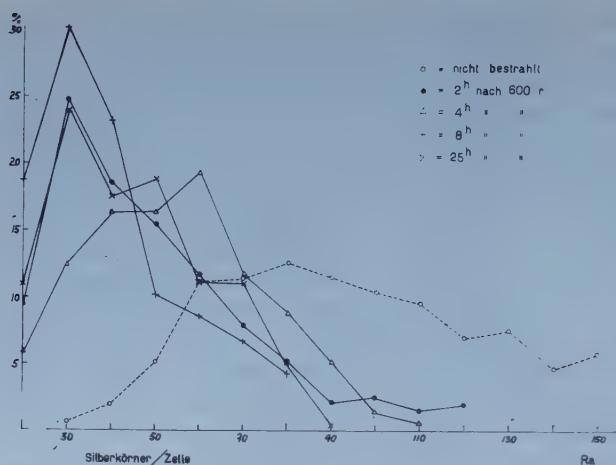


Abb. 3. DNS-Synthese im Rattenknochenmark, 600 r, nicht geschützt.

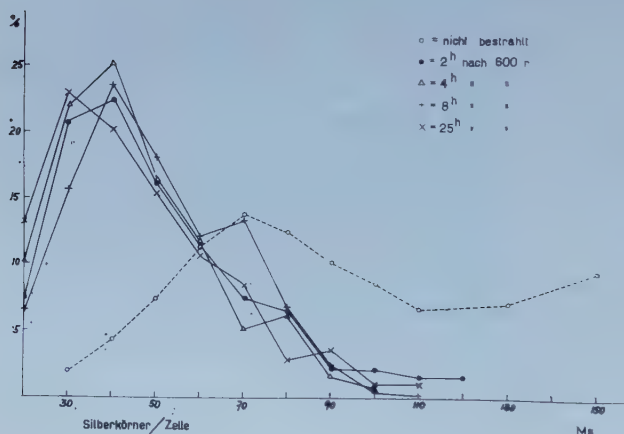


Abb. 4. DNS-Synthese im Knochenmark von Meerschweinchen, 600 r, nicht geschützt.

bei Meerschweinchen, was möglicherweise auf den intensiveren Stoffwechsel der Ratten zurückgeführt werden kann.

Die Verteilung der Zellen nach der Zahl der über ihnen festgestellten Silberkörner, berechnet in Prozenten der Gesamtzahl der in einer Versuchsgruppe (z. B. alle 2-Stunden-Werte) markierten und registrierten Zellen, ist in Abb. 3 und Abb. 4 dargestellt.

Schon 2 Stunden nach Bestrahlung häufen sich die Zellen mit geringer Körnerzahl sehr stark. Die Hauptmasse der getesteten Zellen liegt bei etwa 30—50 Silberkörnern pro Zelle und fällt dann rasch ab. Dieses Bild bleibt bei allen weiteren Werten, d. h. 4 bzw. 8 bzw. 25 Stunden nach Bestrahlung, in annähernd gleicher Verteilung erhalten. Geringe Unterschiede ergeben sich in den Gruppen, in denen über 90 Körner pro Zelle gezählt werden. Hier zeigt sich sowohl bei Meerschweinchen als auch bei Ratten in den 2-Stunden-Werten noch eine Markierung, welche die Größenordnung von 120 Körner pro Zelle erreicht. Diese Markierung

fällt über den 4-Stunden-Wert bis zum 8-Stunden-Wert auf etwa maximal 100 Körner pro Zelle ab, beginnt aber trotz des vergleichsweise von 2 bis 25 Stunden fortschreitend destruktiven Bildes der gefärbten Präparate bei den 25-Stunden-Werten in beiden Species wieder etwas anzusteigen, was mit dem Wirksamwerden der Regeneration erklärt werden kann.

In beiden Abbildungen wurde als Vergleich die Normalverteilung, wie sie sich aus den jeweils mitlaufenden Kontrollen ergab, eingezeichnet. Die Verteilung ist in diesen Normalwerten sehr breit mit einem flachen Maximum bei etwa 70—80 Körner pro Zelle.

Während also die Mitoserate die mengenmäßige Erfassung der Zellteilung bzw. deren Verminderung nach Bestrahlung ergibt, weisen die Abb. 3 und 4 auf die Intensität der DNS-Synthese selbst hin.

Wird von der Annahme ausgegangen, daß eine ausreichende DNS-Synthese die Voraussetzung zur Zellteilung darstellt, so würde die Verminderung der DNS-Synthese, die aus den Resultaten eindeutig hervorgeht, auch die Herabsetzung der Mitoserate erklären, wie sie sich bei den 2- bzw. 4- bzw. 8-Stunden-Werten etwa gleichlaufend ergibt. Abgesehen von der Tatsache, daß beide Vorgänge (DNS-Synthese und Mitose) gleichzeitig schon 2 Stunden nach der Bestrahlung erheblich geschädigt sind, fällt die Mitose noch weiter ab (25-Stunden-Wert), während die Intensität der DNS-Synthese zur gleichen Zeit unverändert bleibt und eher die Tendenz zur Zunahme zeigt. Nach einer Dosis von 600 r tritt eine so starke Störung ein, daß das Wiederaanlaufen der DNS-Synthese im Verlaufe der einsetzenden Regeneration in den ersten 24 Stunden noch nicht in Erscheinung tritt. Versuche, diese Verhältnisse bei geringeren Dosen zu studieren, sind im Gange.

Ein Vergleich der in den gefärbten Präparaten festgestellten morphologisch sichtbar werdenden Stadien der Schädigung mit den autoradiographisch gewonnenen Resultaten, die ein Bild der biochemischen Vorgänge sind, weist erneut auf die Tatsache hin, daß die biochemischen Veränderungen, ausgelöst durch das physikalische Trefferereignis, sofort einsetzen, ziemlich rasch ablaufen und die Ursache der morphologischen Veränderungen darstellen.

II. Wirkung von SH-Verbindungen auf die strahlenbedingte Störung der DNS-Synthese und Mitose

Von den Sulhydrylverbindungen mit nachgewiesener Schutzwirkung bei Strahlenschädigung (wesentliche Literatur^{33, 34, 35, 36, 37}) wurden in den vorliegenden Versuchen Cystein (Cy) und β -Aminoäthylisothiuronium-Cl-HCl (AET)* verwendet. Die Applikation der unmittelbar vor der Verwendung hergestellten Injektionslösungen erfolgte intraperitoneal jeweils 15 min vor der Bestrahlung. Cystein-HCl mit NaOH auf pH 7,2 eingestellt, 500 mg/kg Tier; AET wenige Minuten vor der Injektion in de-

* Das Präparat (Strahlenschutzmittel F 256) wurde auf unsere Bitte von den Nordmark-Werken, Hamburg, zur Verfügung gestellt, wofür wir bestens danken.

stilliertem Wasser gelöst (pH dieser Lösung etwa 6,0—6,5), 150 mg/kg Tier. Die Bedingungen der Bestrahlung, Verarbeitung und Auswertung waren dieselben, wie in den Versuchen ohne Schutzstoffverwendung beschrieben wurde.

Schon bei der Präparation des Knochenmarks ergibt sich eine zeitliche Verschiebung der bei der Verarbeitung des ungeschützten Knochenmarks beobachteten strahlenbedingten Konsistenzveränderung. Bis zu den 8-Stunden-Werten tritt keine Verklumpung auf. Suspension und Ausstriche sind ohne Schwierigkeiten herstellbar. Erst 25 Stunden nach der Bestrahlung zeigt sich eine Veränderung, die jedoch das Ausmaß der am ungeschützten Mark beobachteten Erscheinungen bei weitem nicht erreicht. Bei der mikroskopischen Beurteilung der Präparate erweisen sich die 8 Stunden nach Bestrahlung hergestellten in Färbung und Struktur noch weitgehend normal, die Differenzierung der einzelnen Zelltypen ist wie im Normalbild leicht durchführbar.

25 Stunden nach Bestrahlung treten bereits Verklumpungen im Ausstrich, Verschiebung des Erythrozyten-Myelozyten-Verhältnisses zu Gunsten der Erythrozyten, sowie Degenerationerscheinungen an den Zellkernen auf, die eine eindeutige Differenzierung erschweren. Die Färbung ist nach eosinophil verschoben.

Aus den Autoradiogrammen errechnet sich ein wesentlich geringerer Abfall der Mitoseraten bei den geschützten Tieren als bei den ungeschützten Tieren. Die in der Tab. 2 zusammengestellten Werte ergeben sich aus: Ratten, Cystein-geschützt (18 Versuchsreihen) und AET-geschützt (20 Versuchsreihen), sowie Meerschweinchen Cystein- sowie AET-geschützt (je 8 Versuchsreihen).

Tabelle 2
Mitoserate nach 600 r Ganzkörperbestrahlung
(Mittelwerte \pm Standardabweichungen)

Species	Zeit nach Bestrahlung				
	Kontr.	2	4	8	25 Std.
i. p. Injektion von Cystein					
Meerschweinchen	100	75,1 \pm 4,2	65,5 \pm 4,2	61,8 \pm 4,6	53,7 \pm 4,0
Ratten	100	65,7 \pm 6,3	66,6 \pm 5,4	58,8 \pm 4,7	53,2 \pm 4,9
i. p. Injektion von AET					
Meerschweinchen	100	67,7 \pm 2,3	71,3 \pm 1,9	58,3 \pm 3,5	57,3 \pm 2,4
Ratten	100	63,7 \pm 4,7	61,6 \pm 2,7	56,2 \pm 3,6	56,2 \pm 4,5

Während also die Mitoserate in den ungeschützten Tieren auf $\frac{1}{4}$ der normalen Rate abfällt, bewirken beide Schutzstoffe in beiden Species eine Verminderung des Mitoseabfalles auf $\frac{2}{3}$ der in den unbestrahlten Kontrollen festgestellten Mitoserate. Aus diesen Richtwerten muß ent-

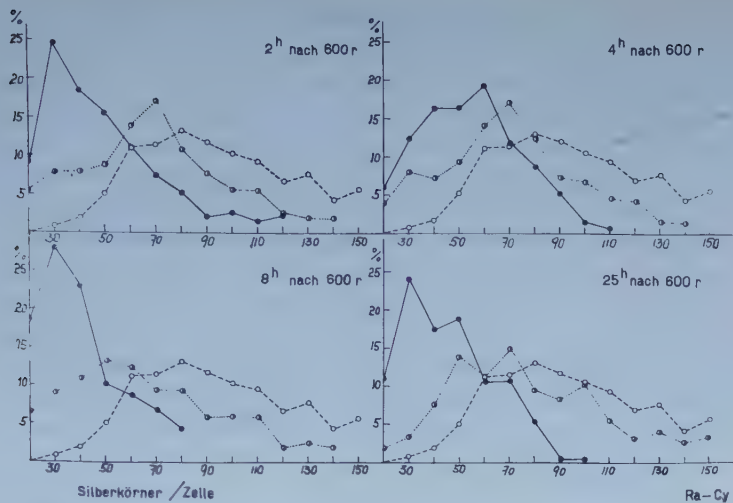


Abb. 5. DNS-Synthese im Rattenknochenmark 600 r, Cystein-geschützt, Erläuterung s. Text.

weiße Punkte nicht bestrahlt

schwarze Punkte 600 r bestrahlt, nicht geschützt,

halbschwarze Punkte 600 r bestrahlt, Cystein-geschützt.

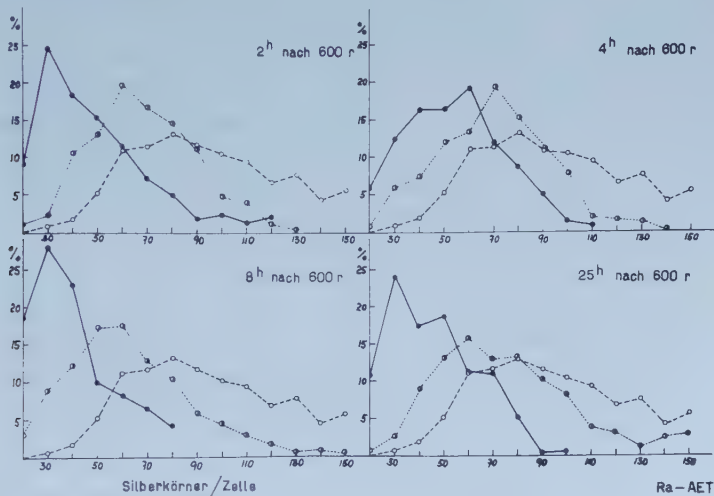


Abb. 6. DNS-Synthese im Rattenknochenmark, 600 r, AET-geschützt. Legende s. Abb. 5.

nommen werden, daß auch im Falle der Schutzstoffgabe ein Absinken der Mitoserate mit der Zeit nach der Bestrahlung eintritt. Auch für dieses zwar geschützte, mit 600 r jedoch noch ziemlich geschädigte Knochenmark kann angenommen werden, daß die durch die Schutzstoffgabe rascher einsetzende Regeneration zwar vorhanden ist, in der Mitoserate aber nicht innerhalb der getesteten 24 Stunden sichtbar wird. Die schon beim 2-Stunden-Wert festgestellte Erhöhung der Mitoserate gegen-

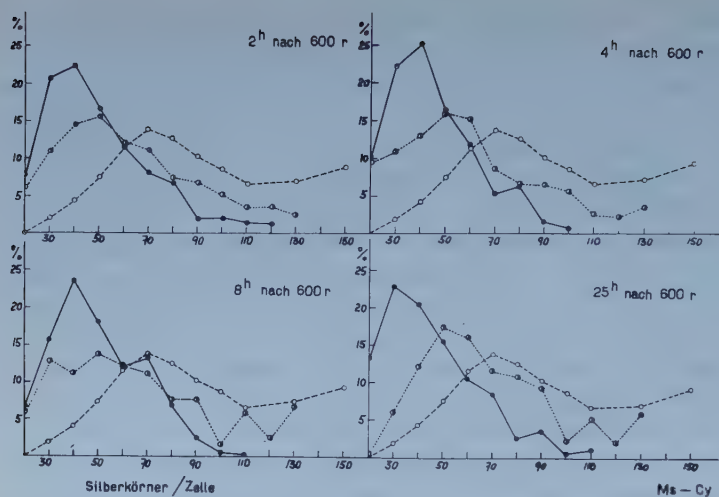


Abb. 7. DNS-Synthese im Meerschweinchen-Knochenmark, 600 r, Cystein-geschützt. Legende s. Abb. 5.

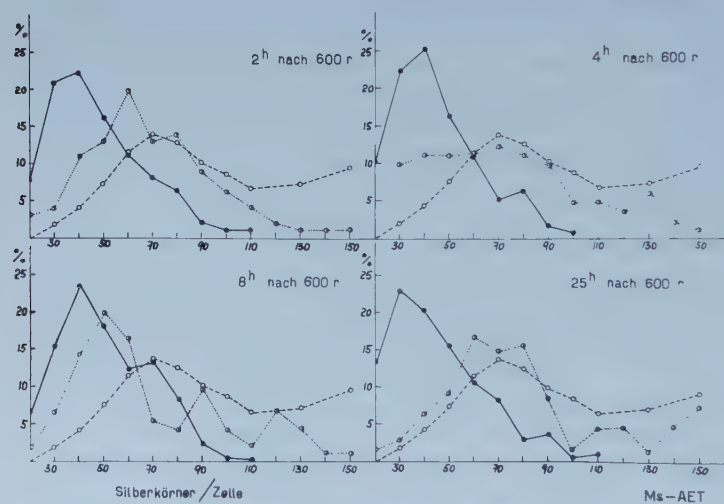


Abb. 8 DNS-Synthese im Meerschweinchen-Knochenmark, 600 r, AET-geschützt. Legende s. Abb. 5.

über den Werten der ungeschützten Tiere wird sich aus folgenden Faktoren zusammensetzen:

Außer der direkten Schädigung der bereits gebildeten Knochenmarkzellen spielt für die Neubildung derselben der Funktionszustand des parenchymatösen Gewebes eine wesentliche Rolle. Die strahlenbedingte Störung der Regeneration des knochenmarkbildenden Gefäßsystems, die Erweiterung der Sinus und die damit in Zusammenhang stehenden ödematösen Erscheinungen und Permeabilitätsveränderungen führen zu

einer Destruktion des Parenchyms, wie sie verschiedentlich beschrieben wurde^{38, 39}. Ähnliche Erscheinungen können wir an Knochenmarkpräparaten, die von ungeschützten Tieren stammen, auch schon nach 4 Stunden mit Sicherheit feststellen. Präparate jedoch, die von geschützten Tieren stammen, weisen diesen Effekt wesentlich verzögert, keinesfalls nach 8 Stunden, aber verschiedentlich nach 25 Stunden auf, jedoch nicht in der Stärke, wie er bei den ungeschützten Tieren auftritt. Die Schutzstoffwirkung verringert nicht nur die Schädigung der bereits gebildeten Knochenmarkzellen, sondern schützt auch das Parenchym und fördert damit die Neubildung.

Die Silberkornzählung erwies die Wirkung der Schutzstoffe auf die Intensität der DNS-Synthese. Die Ergebnisse sind in den Abb. 5 bis 8 für die beiden verwendeten Tierarten und für beide angewendeten Schutzstoffe getrennt graphisch dargestellt. In der Wirkung zwischen den beiden Schutzstoffen haben sich bei der gewählten Dosierung derselben praktisch keine Unterschiede ergeben.

Zwei Ergebnisse können aus den Kurven entnommen werden. Bereits 2 Stunden nach Bestrahlung verschiebt sich das Kurvenmaximum, d. h. die Hauptmenge der markierten Zellen gegenüber den Werten aus den bestrahlten, ungeschützten Präparaten eindeutig. Das bedeutet, daß die DNS-Synthese in den geschützten Tieren intensiver verläuft als in den ungeschützten. 25 Stunden nach Bestrahlung nähert sich der Kurvenverlauf in diesem Abschnitt der Norm. Das Maximum wird noch breiter, d. h. die Verteilung umfaßt in diesem Bereich eine wesentlich größere Zahl von Zellen, deren DNS-Synthese gesteigert ist. Dieses Ergebnis muß sowohl dem während und sofort nach der Bestrahlung wirkenden Schutz als auch der durch die Schutzwirkung induzierten rascheren Erholung zugeschrieben werden. Beide Effekte können experimentell nur schwer getrennt erfaßt werden. Außerdem ist der Zeitraum bis 25 Stunden nach der Bestrahlung, wie er in den Versuchen gewählt wurde, zwecks Trennung beider Effekte zu kurz. Das zweite Ergebnis ist die Ausdehnung des Bereichs der markierten Zellen über die bei den ungeschützten Präparaten gefundene Grenze von maximal 100 bis 110 Silberkörnern pro Zelle hinaus. Schon 2 Stunden nach Bestrahlung ist eine deutliche Vermehrung der Zellen mit mehr als 100 Silberkörnern festzustellen, die in den 25-Stunden-Werten eine weitere Steigerung erfährt, was bedeutet, daß die DNS-Synthese nach einer gewissen Zeit wieder intensiver wird. Diese Form des Schutzeffekts kann der rasch einsetzenden Erholung zugeschrieben werden.

Wird die prozentuale Verteilung der Zellen mit gleicher Silberkornzahl in drei Gruppen vorgenommen, so daß in Gruppe I alle Zellen mit Silberkornzahlen von 10—50, in Gruppe II von 51—90 und in Gruppe III alle Zellen mit mehr als 90 Silberkörnern pro Zelle fallen, so werden diese Verhältnisse noch deutlicher. In den Abb. 9 und 10 sind die Ergebnisse der Versuchsserien, in denen die Tiere mit AET geschützt wurden, in Blockform dargestellt (weiß = nicht bestrahlt, schwarz = mit 600 r be-

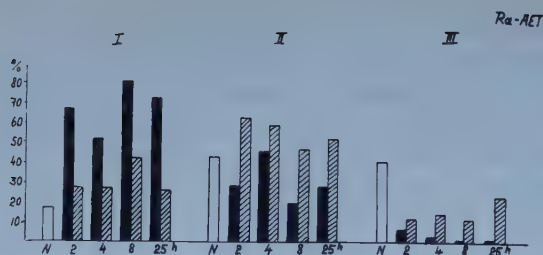


Abb. 9. DNS-Synthese im Ratten-Knochenmark, 600 r, AET-geschützt.

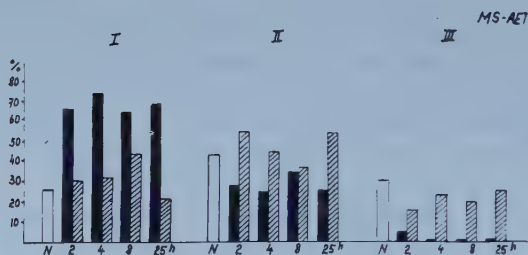


Abb. 10. DNS-Synthese im Meerschweinchen-Knochenmark, 600 r, AET-geschützt.

strahlt, schraffiert = mit AET geschützt und mit 600 r bestrahlt). Bei den geschützten Tieren zeigt sich bei beiden Species in der Gruppe II in den Werten bis 8 Stunden nach Bestrahlung ein Abfall in der DNS-Synthese, der in Gruppe I sein Spiegelbild hat. In der Gruppe III steigen die 25-Stunden-Werte weiter an, was auf ein Wiedereinsetzen der DNS-Synthese mit beginnender Regeneration hinweist.

Diskussion

Die Interpretation von Ergebnissen, die nach der Methode der Inkorporation von Bausteinen wie ^3H -Thymidin oder ^{14}C -Thymidin in die DNS gewonnen wurden, ist in der letzten Zeit mehrfach besprochen worden ^{40, 41}. Es wurde seinerzeit auch angenommen, daß die Zeit vom Moment der Bestrahlung bis zum festgestellten Minimum des mitotischen Index als Maß für die Dauer der Mitose selbst anzusehen sei ^{42, 43}. Es ist jedoch in mehreren Arbeiten festgestellt worden, daß Zellen, welche die DNS-Synthese im Augenblick der Bestrahlung bereits begonnen haben, diese Synthese auch zu Ende führen, vorausgesetzt, daß die empfangenen Dosen nicht sehr hoch waren ^{44, 45, 46}.

Das Knochenmark, das in den vorliegenden Versuchen als Testmaterial verwendet wurde, ist ein Organ von komplexer Zusammensetzung und die in ihm auftretenden Zellformen haben eine sehr verschiedene mitotische Aktivität. Die Intervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zellteilungen schwanken von mehreren Stunden (z. B. verschiedene Stufen der Myelocyten, die Megakaryocyten) bis zu vielen Tagen ⁴⁷. Wenn der Effekt der Inkorporation eines Bausteins der DNS, in diesem Falle des mit Tritium markierten Thymidins, gemessen wird, so ergibt sich ein

durchschnittlicher Wert, der sich auf verschiedene Zelltypen des Knochenmarks bezieht. Dieser Durchschnittswert ist, wenn er unter sonst gleichen Bedingungen gewonnen wird, für verschiedene Versuchsreihen vergleichbar. Wird das Knochenmark bestrahlt, so tritt eine mengenmäßige Veränderung in seiner Zusammensetzung ein. Diese wird in einem Zeitraum von maximal 24 Stunden nach Bestrahlung in erster Linie die sich rasch differenzierenden Zellformen betreffen. Sie nehmen zahlenmäßig ab³⁹, d.h. ihre mitotische Aktivität wird gehemmt. Das Ergebnis nach der Bestrahlung ist also wieder ein Durchschnittswert, der aber in überwiegendem Maß Ausdruck der Abnahme der sich rascher teilenden und daher strahlenempfindlicheren Zellen ist.

DNS-Synthese und Zellteilung sind zwei zeitlich getrennt nacheinander ablaufende Prozesse. Die vorliegenden Resultate am Knochenmark, wie auch solche an pflanzlichem⁴⁸ und anderem tierischen Material^{45, 46, 49} zeigen jedoch, daß beide Vorgänge gleichzeitig gehemmt werden. Die Annahme, daß die Hemmungsmechanismen für beide Vorgänge verschiedene sein müssen, führte zu der in der Einleitung erwähnten Auffassung, daß eine generelle Schädigung der Zelle in verschiedenen Bestandteilen eintritt, welche die gleichzeitige Hemmung der beiden Prozesse — wahrscheinlich unabhängig voneinander — erst zur Folge hat.

Die Gleichzeitigkeit der Schädigung von DNS-Synthese und Mitose schließt jedoch nicht aus, daß beide Vorgänge das auslösende Moment für alle weiteren Veränderungen im Zellgeschehen darstellen. Mit der Feststellung der rasch (bereits 2 Stunden nach Bestrahlung mit 600 r) und gleichzeitig eintretenden DNS-Synthese-Hemmung und Mitosestörung ist lediglich wahrscheinlich gemacht, daß sie sich nicht gegenseitig verursachen. Sie können sogar sehr verschieden stark geschädigt werden, wie dies an Kulturen von menschlichen Uterus-Fibroblasten nach Röntgenbestrahlung mit 500 r nachgewiesen werden konnte⁵⁰. Während der mitotische Index 3—15 Stunden nach der Bestrahlung nur 5 % des an unbestrahlten Kontrollen festgestellten Wertes betrug, verminderte sich die DNS-Synthese, gemessen am $^{32}\text{PO}_4$ -Einbau, im gleichen Zeitraum nur sehr wenig. Demzufolge stieg die Mitose 15—20 Stunden nach der Bestrahlung wieder stark an, während dann die DNS-Synthese stark abfiel, was wieder einen nachfolgenden Abfall der Mitose nach sich zog. Diese Ergebnisse bestätigen, daß die beiden Mechanismen zwar in getrennten biochemischen Reaktionsfolgen geschädigt werden, aber der Regeneration der Mitose diejenige der DNS-Synthese vorausgehen muß.

Daß die DNS-Synthese in kürzester Zeit gehemmt werden kann, ist bei der hohen Strahlenempfindlichkeit der DNS-Proteine selbst^{9, 51, 52} und angesichts der raschen Aktivitätssteigerung der DNS-spaltenden Fermente⁵³ verständlich. Noch viel rascher als die Aktivität der Desoxyribonuklease I und II steigt jedoch diejenige der RNS-spaltenden Fermente. Binnen 10 Minuten nach Bestrahlung von Kaninchen mit 1000 r (Ganzkörperbestrahlung) konnte im Knochenmark eine Aktivitätssteigerung der alkalischen RN-ase (pH 8,2) auf das dreifache und der sauren RN-ase

(pH 5,9) auf das fünffache festgestellt werden^{54, 55}. Der Zusammenhang dieser Ergebnisse mit der rasch einsetzenden Mitosestörung ist nahe-liegend und könnte als einer der Faktoren angesehen werden, welche die Schädigung auf biochemischem Wege auslösen. Es wäre angesichts der definierten Anordnung der im Zellstoffwechsel reagierenden Substrate überdies abwegig anzunehmen, daß die durch den Strahleninsult verursachten Störungen schon in ihren ersten Auswirkungen nur auf einzelne und einfache biochemische Reaktionen zurückgeführt werden können.

Die Versuche ohne Schutzstoffgaben zeigen z. B. an Ratten einen weiteren Abfall der Mitoserate 25 Stunden nach Bestrahlung. Gleichzeitig tritt aber keine wesentliche Veränderung in der DNS-Synthese ein (s. z. B. Abb. 3). Sie nimmt zwar bis zum 8-Stunden-Wert geringfügig ab, zeigt dann aber keine wesentliche Veränderung mehr (der minimale Unterschied zwischen 8- und 25-Stunden-Wert ist nicht signifikant). Dies besagt, daß die Hemmung der DNS-Synthese zuerst zum Stillstand kommt und die Regeneration hier zuerst einsetzt, wie bei der Beobachtung über längere Zeiträume und an anderem Material festgestellt wurde⁵⁶.

Die Versuche mit den Strahlenschutzstoffen lassen dies noch deutlicher erkennen. Da deren Anwesenheit im Augenblick der Bestrahlung eine unbedingte Voraussetzung ihrer Wirksamkeit ist — normale Stoffwechselintensität vorausgesetzt —, muß ihre Primärwirkung auf diesen Zeitraum konzentriert sein. Daraus erklärt sich ihr sofortiger Effekt auf DNS-Synthese und Mitose, die beide wesentlich weniger gestört sind als ohne Schutzstoffgabe. Die Hemmung der Mitose verläuft jedoch zeitlich in ähnlicher Weise wie im Falle des Fehlens des Schutzstoffes; gegen den 25-Stunden-Wert hin noch abnehmend oder gleichbleibend, aber nicht bereits wieder steigend. Die DNS-Synthese, welche ebenfalls viel weniger gestört ist, beginnt in einem Falle (Meerschweinchen, AET geschützt, mit 600 r bestrahlt, s. Abb. 8 und 10) bereits 4 Stunden nach Bestrahlung, in den anderen Serien 8 Stunden nach Bestrahlung wieder anzusteigen und die 25-Stunden-Werte weisen generell eine Intensivierung der DNS-Synthese auf.

Infolge des zeitlichen Nacheinander von DNS-Synthese und Mitose wird eine Steigerung der DNS-Synthese auch wieder ein Ansteigen der Zellteilung nach sich ziehen. Im Rahmen der Regeneration wird die Zunahme der DNS-Synthese zuerst erfolgen, da sie die Voraussetzung der Mitose ist. Dieses durch die Schutzstoffgabe beschleunigte Einsetzen der Regeneration ist als Sekundärwirkung des Schutzstoffs anzusehen. Die Gesamtschädigung der Zelle ist in allen Stoffwechselvorgängen von Anfang an geringer, daher wird die Regeneration früher wirksam als im ungeschützten Organismus.

Zusammenfassung

Das Problem der ersten biochemischen Reaktionen, welche durch Einwirkung ionisierender Strahlen auf den lebenden Organismus ausgelöst werden, wird in einer einleitenden kurzen Darstellung erörtert. Die Frage der Wirksamkeit und

Wirkungsweise von Schutzstoffen der Sulfhydrylreihe auf Zellteilungsvorgänge wird besprochen.

Am Knochenmark von jungen Ratten und Meerschweinchen werden nach 600 r Ganzkörperbestrahlung die in den ersten 24 Stunden nach Bestrahlung auftretenden quantitativen Veränderungen von DNS-Synthese und Zellteilung mittels Einbaus von tritiiertem Thymidin in die DNS autoradiographisch ermittelt. Für beide Prozesse werden gleichzeitige und voneinander unabhängige Hemmungen unmittelbar nach der Bestrahlung im Knochenmark des Versuchstieres festgestellt.

Die Wirkung von zwei Schutzstoffen der Sulfhydrylreihe, des Cysteins und des β -Aminoäthylisothiuronium-Cl-HCl auf die Strahlenschädigung von DNS-Synthese und Mitose wird studiert. Es wird nachgewiesen, daß die strahlenbedingten Hemmungen beider Prozesse unabhängig voneinander wesentlich geringer sind und daß bereits im Verlauf der initialen Phase eine beschleunigte Regeneration der DNS-Synthese eintritt.

Summary

The quantitative alteration of DNA-synthesis and mitosis in bone-marrow during the first 24 hours after 600 r X-irradiation without and with application of SH-compounds is studied. Both processes were inhibited immediately after irradiation. After protection with SH-compounds the inhibition is markedly smaller and the regeneration of DNA-synthesis is enhanced.

Résumé

Les alterations quantitatives de la synthèse de la DNA et de la mitose en moelle osseuse sont étudiés pendant les premières 24 heures après l'irradiation avec 600 r, sans et avec l'application des agents protectives du groupe SH. On observe une inhibition immédiate des tous les deux processus après l'irradiation. Sous l'influence des substances protectives l'inhibition des processus est diminuée significamment et la régénération de la synthèse de la DNA est accélérée.

Schrifttum

- 1 Ebert, M., *Strahlenchemie*, in: H. Schwiegk, Künstl. Rad. Akt. Isotope in Physiologie, Diagnostik u. Therapie. Berlin, Heidelberg, Göttingen 1953, S. 113 — 2 Smaller, B. u. C. E. Avery, *Nature* **183** (1959): 539 — 3 Eldjarn, L. u. A. Pihl, On the mechanism of chemical protection against ionizing radiation, in: Mitchell u. Mitarb., *Progress in Radiobiology*. Edinburgh 1956, S. 249 — 4 Gray, L. H., A method of oxygen assay applied to a study of the removal of dissolved oxygen by cysteine and cysteamine, in: Mitchell u. Mitarb., *Progress in Radiobiology*. Edinburgh 1956, S. 267 — 5 Lajtha, L. G., R. Oliver, T. Kumatori and F. Ellis, *Rad. Res.* **8** (1958): 1 — 6 Hagen, U., H. Ernst u. H. Langendorff, *Strahlentherapie* **107** (1958): 426 — 7 Schmermund, H. J., M. Krahé u. H. A. Künkel, *Strahlentherapie* **108** (1959): 403 — 8 Künkel, H. A., G. Höhne u. H. Maaß, *Zschr. Naturforsch.* **12 b** (1957): 144 — 9 Langendorff, H., U. Hagen u. H. Ernst, *Strahlentherapie* **107** (1958): 574 — 10 Bacq, Z. M. u. P. Alexander, *Grundlagen der Strahlenbiologie*. Hgb. H. J. Maurer. Stuttgart 1958 — 11 Fritz-Niggli, H., *Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse*. Stuttgart 1959 — 12 Tytell, A. A. u. H. Kersten, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **48** (1941): 521 — 13 Forssberg, A., *Acta radiol.* **27** (1946): 281 — 14 Dale, W. M., *Biochem. J.* **34** (1940): 1367 — 15 ders., *ebda.* **36** (1942): 80 — 16 Barron, E. S. G. u. Mitarb., *J. Gen. Physiol.* **32** (1949): 537 — 17 Fritz-Niggli, H., *Fortschr. Röntgenstr.* **86** (1957): 477 — 18 Schmidlinger-Mészáros, J., *Fortschr. Röntgenstr.* **81** (1954): 76 — 19 Forssberg, A. u. G. Klein, *Exper. Cell. Res.* **6** (1954): 211 — 20 Harrington, H. u. P. A. Lavik, *Arch. Biochem. Biophys.* **54** (1955): 6 — 21 Benett, E. L. u. H. J. Kruckel,

- Univ. of Calif. Rad. Lab. Reports 2827 (1955), cit. nach A. Howard, l. c. 24 — 22 Brown, G. B., Fed. Proc. **9** (1950): 517 — 23 Payne, A. H., L. S. Kelly u. H. B. Jones, Cancer Res. **12** (1952): 666 — 24 Howard, A., Ionizing Radiation and Cell metabolism. Ciba foundation Sympos. 1956, S. 196 — 25 Hollaender, A. u. R. F. Kimball, Nature **177** (1956): 726 — 26 Weidel, W., Diss. math. nat. Berlin 1941, cit. nach W. Weidel, Biochemie genetisch aktiver Substanzen in Flaschenträger-Lehnartz, Physiolog. Chemie, d. Stoffwechsel II. Teil. 1959, Bandteil c, S. 55 ff. — 27 Hershey, A. D. u. M. Chase, J. Gen. Physiol. **36** (1952): 39, cit. nach W. Weidel, loc. cit. — 28 Watson, J. D. u. F. H. C. Crick, Cold Spring Harbor Sympos. quantit. Biology **18** (1953): 123, cit. nach W. Weidel, loc. cit. — 29 Alexander, P. u. K. A. Stacey, IVth Intern. Congress of Biochemistry Vienna 1958, Sympos. IX Repr. 6, Modification of DNA by ionizing radiations and certain mutagenic chemicals — 30 Gordon, A. S., Endocrine influences upon the formed elements of blood and blood forming organs. Recent progress in Hormone Research **10**. 1954 — 31 Painter, R. B., R. M. Drew u. W. L. Hughes, Science **127** (1958): 1244 — 32 Drew, R. M. u. R. B. Painter, Rad. Res. **11** (1959): 535 — 33 Langendorff, H. u. Mitarb., Strahlentherapie **95** (1954): 238 — 34 dies., ebda. **99** (1956): 567 — 35 dies., ebda. **100** (1956): 187 — 36 dies., ebda. **107** (1958): 121 — 37 Braun, W., E. J. Kienberger, G. Stille u. V. Wolf, Strahlentherapie **108** (1958): 262 — 38 Stodtmeister, R., St. Sandkühler u. Th. Fliedner, Fol. haemat. **74** (1956): 303 — 39 Thom, H. J. u. K. F. Hübner, Strahlentherapie **108** (1959): 371 — 40 Painter, R. B. u. J. S. Robertson, Rad. Res. **11** (1959): 206 — 41 Nygaard, O. F. u. R. L. Potter, Rad. Res. **10** (1959): 462 — 42 Knowlton, N. P. u. L. H. Hempelmann, J. Cellul. Comp. Physiol. **33** (1949): 73 — 43 Knowlton, N. P. u. W. R. Widner, Cancer Res. **10** (1950): 59 — 44 Pelc, S. R. u. A. Howard, Rad. Res. **3** (1955): 135 — 45 Cater, D. B., B. E. Holmes u. L. K. Mee, Acta radiol. **46** (1956): 655 — 46 Kelly, L. S., J. D. Hirsch, G. Beach u. W. Palmer, Cancer Res. **17** (1957): 117 — 47 Bernard, J. u. Bessis, Hématologie clinique. Paris 1958, S. 91 ff. — 48 Howard, A. u. S. R. Pelc, Heredity (Supplements) **6** (1953): 261 — 49 Kelly, L. S., J. D. Hirsch, G. Beach u. N. L. Petrakis, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **94** (1957): 83 — 50 Harrington, H. u. J. Ch. Smith, Rad. Res. **11** (1959): 445 Abstr. — 51 Fisher, W. D., Rad. Res. **11** (1959): 443 Abstr. — 52 Smith, L. H., Rad. Res. **11** (1959): 468 Abstr. — 53 Kurnick, N. B., B. W. Massey u. G. Sandeen, Rad. Res. **11** (1959): 101 — 54 Libinson, R. E., Biochimija (russ.) **24** (1959): 679 — 55 Roth, J. S. u. H. J. Eichel, Rad. Res. **11** (1959): 572 — 56 Cattaneo, S. M., H. Quastler u. F. Sherman, Rad. Res. **11** (1959): 437.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Die Wirkung der Vagi und des O₂-Mangels auf das Atmungszentrum

Von Hans Winterstein und Eberhard Frömter

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 5. Januar 1960

Gelegentlich von Versuchen über den wechselseitigen Anteil zentraler und glomerogener Faktoren an der Atmungsinervation untersuchten wir die Wirkung einer Kälteblockade der Nn. vagi auf die Lungendurchlüftung und ihre Beeinflussung durch O₂-Mangel. Über diese Versuche soll im folgenden berichtet werden.

Methodik

Zu den Versuchen dienten 16 Kaninchen von 3—5 kg Gewicht, die meist mit Nembutal (in 2 Fällen mit Urethan) narkotisiert wurden. Die beiden Carotissinusknoten (sn) und die Vagi (v) wurden frei präpariert. Die Kälteblockierung erfolgte durch zwei Thermoden, die durch Durchströmung mit 96%igem Alkohol von entsprechender Temperatur (ca. —10° C) innerhalb von 15—30 Sekunden auf den gewünschten Kältegrad gebracht und ebenso rasch wieder erwärmt werden konnten. Zur Ausschaltung der Nervenleitung genügte es, wenn das am Ausfluß angebrachte Thermometer +5° C zeigte. Die wirksame Temperatur war ca. 4° geringer. Abkühlung unter —3° C ist zu vermeiden. Es wurden entweder beide Carotissinusknoten oder beide Vagi gekühlt, oder nach Durchschneidung des einen Sinusknotens und des einen Vagus der andere Sinusknoten und Vagus abwechselnd oder gleichzeitig blockiert. — Die Registrierung der Atmung erfolgte durch Aufzeichnung des Atmungsvolumens auf einem Russkymographium mit der von Loeschke und seinen Mitarbeitern⁶ ersonnenen Versuchsanordnung, die sie in Abb. 1 ihrer Mitteilung wiedergegeben haben.

Versuche

Es ist längst bekannt, daß die (meist durch Durchschneidung bewirkte) Ausschaltung beider Vagi eine Vergrößerung des Atemzugvolumens zur Folge hat, die häufig mit einer Verringerung der Frequenz einhergeht. Die Genese dieser Erscheinung ist bis heute noch nicht geklärt. Sie kann sowohl in der üblichen Weise als Folge hemmender wie als solche atmungsverstärkender Vagusimpulse gedeutet werden. In unseren Versuchen ergab die Vagusausschaltung durch Kälteblockade eine meist mit



Abb. 1.

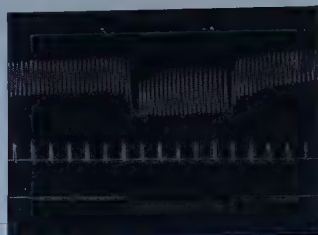


Abb. 2.

Abb. 1. Kaninchen, 3,2 kg, Nembutalnarkose. Vagusblockade in Luft. Zeitmarke in allen Versuchen je 5 Sekunden. Inspiration in allen Versuchen nach unten.

Abb. 2. Kaninchen, 3,1 kg. Nembutalnarkose. Vagusblockade in 8,5 % O₂.



Abb. 3. Kaninchen, 3,2 kg, Nembutalnarkose. Linker Sinusnerv und rechter Vagus durchschnitten. Rechter Sinusnerv (sn) und linker Vagus (v) blockiert. ↓ Beginn, ↑ Aufhebung der Blockade.

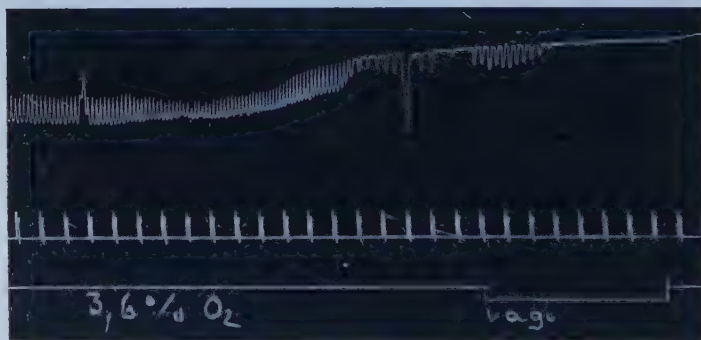


Abb. 4. Kaninchen, 4 kg. Nembutalnarkose. Beide Sinusnerven durchschnitten. Das Tier atmet zunächst Luft. Bei der nach oben gerichteten (technisch bedingten) Zacke beginnt die Atmung von 3,6 % O₂ in N₂. Kurz nach einer tiefen Einatmung kommt die Atmung 75 Sekunden nach Beginn mit einer kleinen Zacke zum Stillstand. Die in diesem Moment einsetzende Blockierung der beiden Vagi bewirkt für die Dauer von 15 Sekunden eine Wiederkehr der rhythmischen Atmungsbewegungen, dann folgt endgültiger Atmungsstillstand. Wiederbelebung durch künstliche Atmung mit Luft.

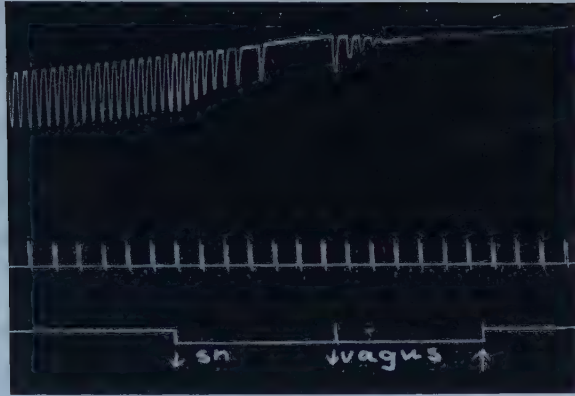


Abb. 5. Kaninchen. 3,2 kg. Nembutalnarkose. Linker Sinusnerv und linker Vagus durchschnitten. Atmung von 3,6 % O₂ in N₂. Kälteblockade erst des rechten Sinusnerv (↓ sn) dann des rechten Vagus. Die letztere bewirkt ganz kurze Wiederkehr der zum Stillstand gekommenen Atmung. Der Stillstand kann auch durch Aufhebung der beiden Blockaden bei ↑ nicht beseitigt werden, sondern nur durch künstliche Luftatmung.

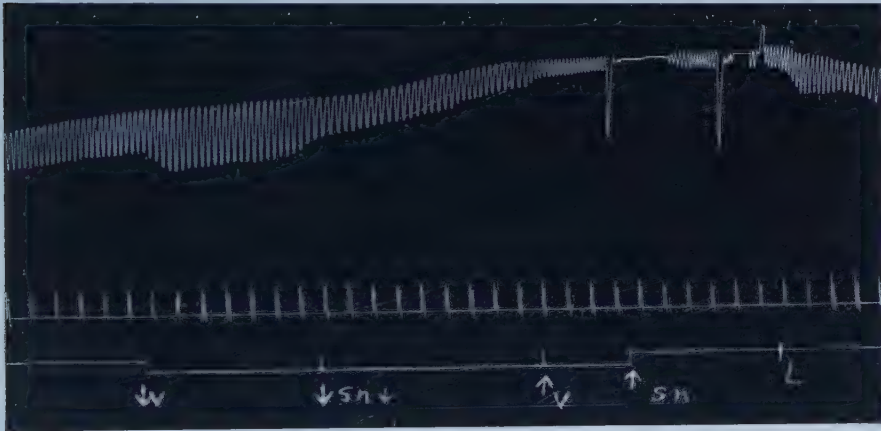


Abb. 6. Kaninchen, 3,1 kg. Urethannarkose. Erklärung im Text.

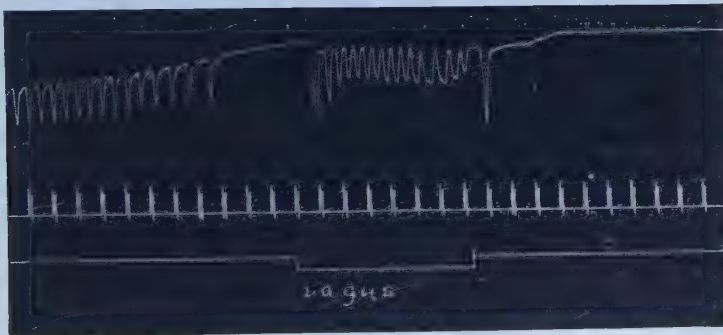


Abb. 7. Kaninchen, 3,4 kg. Nembutalnarkose. Beide Sinusnerven durchschnitten. Während Atmung von 3,6 % O₂ in N₂ Vagusblockade.

Frequenzsteigerung verbundene Amplitudenzunahme. Dies war, wie Abb. 1 und 2 zeigen, sowohl in Luft wie bei O_2 -Mangel (3,6—8,5 % O_2 in N_2) der Fall.

In den folgenden Versuchsbeispielen sind die im Einzelfall recht variablen, im Prinzip stets gleichartigen Wirkungen einer Kombination von Blockade der Vagi und Sinusnerven mit verschiedenen Graden von Hypoxie an der Hand der Atemvolumkurven wiedergegeben.

Die Abb. 3 zeigt bei einem 8,5 % O_2 in N_2 atmenden Tier, bei dem der linke Sinusnerv und der rechte Vagus durchschnitten waren, die Verkleinerung der Atmung durch Kälteblockade des rechten Sinusnerven (\downarrow sn), die Vergrößerung während der Dauer der gleichzeitigen Blockade des linken Vagus (\downarrow v—v \uparrow) und die Rückkehr zur ursprünglichen Größe nach Aufhebung der Blockade des Sinusnerven (\uparrow sn).

Die Abb. 4 zeigt, wie nach Durchschneidung beider Sinusnerven bei Einatmung von 3,6 % O_2 in N_2 die Atmung nach etwas über 1 Minute zum Stillstand kommt. Die in diesem Moment einsetzende Blockierung der beiden Vagi bewirkt für die Dauer von etwa 15 Sekunden eine Wiederkehr der Atmung, die dann endgültig zum Stillstand kommt, der durch künstliche Luftatmung wieder beseitigt wird.

Die Abb. 5 zeigt die Atmung eines Kaninchens, bei dem der linke Sinusnerv und der linke Vagus durchschnitten waren, in 3,6 % O_2 in N_2 . Schon 20 Sekunden nach Beginn der Blockade des Sinusnerven kommt die Atmung zum Stillstand. Gleichzeitige Blockierung des erhaltenen Vagus stellt sie für ganz kurze Zeit wieder her. Der endgültige Atmungsstillstand wird durch künstliche Luftatmung aufgehoben.

In Abb. 6 wurde bei einem mit Urethan narkotisierten Kaninchen der linke Vagus und der rechte Sinusnerv durchschnitten. Dann wurde während der Atmung von 3,6 % O_2 in N_2 erst der rechte Vagus (\downarrow v) und dann der linke Sinusnerv (\downarrow sn) blockiert. Die durch die Vagusblockade stark vergrößerte Atmung wird durch die zweite Blockade wieder verkleinert. Aufhebung der Vagusblockade (\uparrow v) läßt sie ganz klein werden und nach einer tiefen Inspiration zum Stillstand kommen. Aufhebung der Sinusblockade (\uparrow sn) bringt sie zwar wieder zurück, da aber nach einer tiefen Inspiration ein neuer Stillstand droht, erhält das Tier (bei der nach oben gerichteten technisch bedingten Zacke) Luft und die normale Atmung kehrt zurück.

In Abb. 7 handelt es sich um ein Kaninchen mit beiderseits durchschnittenen Sinusnerven. In einem in der Kurve nicht wiedergegebenen Versuch atmete das Tier 3,6 % O_2 in N_2 ; nach kurzer Zeit trat Atmungsstillstand ein, der nur durch künstliche Luftatmung behoben werden konnte. In der Abbildung wurde dieser Versuch wiederholt, nach Eintritt des Atmungsstillstandes aber Blockade der Vagi vorgenommen. Die rhythmische Atmung kehrte sogleich zurück und hielt bis zur Aufhebung der Blockade an, worauf wieder der nur durch künstliche Luftatmung zu behebende Atmungsstillstand seinen Fortgang nahm.

Besprechung

Die im vorangehenden wiedergegebenen, prinzipiell mit allen anderen übereinstimmenden Versuche über Kombination von O_2 -Mangel mit Blockade der Vagi bzw. der Sinusnerven zeigen diese beiden Nervenarten als direkte Antagonisten. Blockade der Sinusnerven verkleinert, jene der Vagi vergrößert das Atemzugsvolumen (bei variabler Frequenzänderung). Daraus ergibt sich für die normale Funktion der Nerven das Umgekehrte, also Atmungsverstärkung durch die Sinusnerven, dauernde Atmungsabschwächung durch die Vagi. Das daraus resultierende Bild kann, je nachdem, ob unter den gegebenen Versuchsbedingungen die glomerogene oder die centrogene Atmungsinnervation überwiegt, sehr variieren.

Von besonderem Interesse und besonderer Bedeutung sind die Fälle, in denen eine unter dem Einfluß von O_2 -Mangel völlig zum Stillstand gekommene Atmung durch Blockade der Vagi — wenn auch meist nur für ganz kurze Zeit — wieder hergestellt wird. Hierbei ist allerdings zu beachten, daß jede Abschwächung der Atmung durch Blockade der Sinusnerven durch Erhöhung der alveolaren CO_2 -Spannung und damit der Blut-cH an sich wieder eine Verstärkung der centrogenen Reizgebung bewirken muß, die ihrerseits eine Verstärkung oder sogar kurzdauernde Wiederkehr einer schon stillstehenden Atmung verursachen kann. Dies ist bereits von *Bjurstedt*² beschrieben worden. Es können daher als Beweis einer Wiederkehr der erloschenen Atmung durch Blockade einer tonischen Vagushemmung nur solche Versuche betrachtet werden, bei denen diese Wiederkehr unmittelbar mit der Vagusblockade verknüpft erscheint, wie dies durch die Abbildungen 4, 5 und besonders 7 illustriert wird. Aus solchen Versuchen können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Der Wiederbeginn einer im expiratorischen Ruhezustand stillstehenden Atmung durch Ausschaltung eines Nerven kann wohl nicht anders als durch Beseitigung einer Hemmung erklärt werden. Damit dürfte die bisher immer noch diskutierte Frage, ob der Vagus hemmende oder atmungsverstärkende Impulse leitet, endgültig zu Gunsten der ersteren Auffassung entschieden sein.

2. Die Versuche beweisen die Richtigkeit der Auffassung von *Heß*⁵, daß die Vagi nicht wie *Hering* und *Breuer*⁴ glaubten, einen einfachen Schaltreflex vermitteln, sondern einen tonischen Zustand. Daß die *Hering-Breuer*-Reaktion unabhängig von der Ausgangsspannung der Lunge erfolgt, haben schon ihre Entdecker festgestellt. Nach *Heß* bewirken tonische Vagusimpulse je nach dem Dehnungszustand der Lunge einen bestimmten Zwerchfelltonus, mit dem die aufgesetzten rhythmischen Atmungsschwankungen in ihrer Frequenz und Amplitude associiert sind. Aber auch die Feststellungen von *Hess* reichen zur Erklärung unserer Versuchsergebnisse nicht aus. Diese beweisen das dauernde Vorhandensein von Hemmungsimpulsen, die sich auf den gesamten Atmungsapparat erstrecken. Vielleicht besteht ein Zusammenhang mit den von *v. Baumgarten* und *Kanzow*¹ entdeckten R_{β} -Neuronen, denen die Autoren einen hemmenden

Einfluß auf die Inspiration zusprechen. Es könnte sein, daß es sich in unseren Versuchen nur um eine Hemmung der Inspiration handelt, denn die Wiederkehr der Atmung aus dem expiratorischen Ruhezustand beginnt stets mit einer Inspiration, die vielleicht ihrerseits den ganzen Atmungsrythmus wieder in Gang setzt. — Es wurde schon erwähnt, daß dies im allgemeinen nur für kurze Zeit möglich ist, da die Fortdauer der Hypoxie die Atmungsfunktion meist noch während des Andauerns der Vagusblockade (s. Abb. 4 u. 5) endgültig zum Stillstand bringt. Die in Abb. 7 gezeigte Fortdauer der Atmung während einer so langen Vagusblockade wurde nur in diesem einen Falle beobachtet.

3. Es ist schon lange bekannt, daß der nach Ausschaltung der Chemo-rezeptoren in starker Hypoxie zu beobachtende Atemstillstand nicht, wie man früher glaubte, auf einer endgültigen Funktionsunfähigkeit der Atmungszentren zu beruhen braucht. Vor allem die Versuche von *Davenport* und Mitarbeitern³ haben gezeigt, daß sich bei völlig deafferentierten unnarkotisierten Hunden an diesen Atmungsstillstand eine Hyperpnoe anschließt, die die Autoren auf einen dritten chemischen Faktor zurückführen wollen. Ferner haben die Untersuchungen von *Wiemer*⁷ ergeben, daß Injektion von NaCN in die Cysterna basilaris meist eine primäre Hypopnoe hervorruft, die von einer lang dauernden Hyperpnoe gefolgt wird. Da die Wirkung von Cyan aller Wahrscheinlichkeit nach mit einer Hemmung von Oxydationsvorgängen zusammenhängt, so liegt, wie der eine von uns⁸ dargelegt hat, der Gedanke nahe, daß ganz allgemein eine bei O₂-Mangel zu beobachtende Herabsetzung oder völlige Einstellung der Atmung primär auf einer aktiven Hemmung beruht. Unsere Versuche geben den direkten Beweis, daß einer dieser hemmenden Faktoren im Vagustonus zu suchen ist, dessen Aufhebung in vielen Fällen genügt, um die Atmung vorübergehend wieder in Gang zu setzen. Fortdauer der Hypoxie führt dann mehr oder minder schnell zu einer völligen Atmungsunfähigkeit, die nur durch künstliche Beatmung mit Luft zu beheben ist.

Herrn Professor Dr. R. Wagner danken wir verbindlichst für seine Gastfreundschaft und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ihre Sachbeihilfe.

Zusammenfassung

An narkotisierten Kaninchen wurde die kombinierte Wirkung von O₂-Mangel mit Kälteblockade der Vagi bzw. der Carotissinus-Nerven untersucht. Es ergab sich, daß die Vagi als Antagonisten der letzteren wirkend dauernd eine hemmende Wirkung auf die Atmung ausüben. Kälteblockade der Vagi bewirkt daher eine Vergrößerung des Atemzugvolumens, ja, sie vermag eine nach dauernder oder vorübergehender Ausschaltung der Chemorezeptoren durch Hypoxie stillgestellte Atmung vorübergehend wieder in Gang zu bringen. Die aus den Versuchen sich ergebenden Schlußfolgerungen auf die Funktion der Vagi und die Wirkung der Hypoxie werden diskutiert.

Summary

The combined effects of lack of oxygen and cold block of sinus nerves and vagi on the pulmonary ventilation of anaesthetized rabbits have been studied.

Blocking the vagi antagonising that of the sinus nerves always augmented the tidal volume and succeeded even to resuscitate transitorily respiratory movements arrested by hypoxia after temporary or permanent removal of the chemoreceptors. Conclusions upon the function of vagi and the effect of hypoxia are discussed.

Résumé

Les effets d'une combinaison d'hypoxie avec une blocage par froid des nerfs sinocarotidiens ou des nerfs pneumogastriques furent étudiés chez des lapins anaesthésiés. Blocage des nerfs pneumogastriques étant l'antagonistet du blocage des nerfs carotidiens augmente toujours l'amplitude de la respiration et peut même ressusciter passagèrement une respiration arrêtée par manque d'oxygène apres l'écart temporaire ou permanent des chemorecepteurs. Les conclusions qui en resultent sur la fonction des nerfs pneumogastriques et sur les effets d'hypoxie furent discutés.

Schrifttum

1 Baumgarten, R. v. u. E. Kanzow, Arch. ital. Biol. **96** (1958): 361 — 2 Bjurstedt, A. G. H., Acta physiol. Scand. **12**, Suppl. 38 (1946): 1 — 3 Davenport, H. W., G. Brewer, A. H. Chambers and S. Goldschmidt, Amer. J. Physiol. **148** (1947): 406 — 4 Hering, E. u. J. Breuer, Sber. Akad. Wiss. Wien, Abt. 2, **58** (1868): 909 — 5 Hess, W. R., Die Regulierung der Atmung. Leipzig 1931 — 6 Loeschcke, H. H., H. P. Koepchen u. K. H. Gertz, Pflügers Arch. **266** (1858): 569 — 7 Wiemer, W., Zschr. Biol. **111** (1960): 287 — 8 Winterstein, H., Naturwissenschaften 1960 (im Druck).

*Aus dem Physiologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. R. Rigler) und dem
Institut für Histologie und Embryologie (Vorstand: Prof. Dr. C. Zawisch)
der Universität Graz*

Physiologische und histologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Farbstoffe auf den Uterus

Von H. G. Klingenberg und W. Lipp

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 30. Januar 1960

Die vorliegenden Untersuchungen gehen auf Beobachtungen zurück, wonach chemisch verschiedenartige, jedoch in Bezug auf ihre Ladung kationische Stoffe die glatte Muskulatur des Uterus erregen, während manche anionische Stoffe der Erregbarkeit des Organes entgegenwirken⁵. Der Effekt der kationischen, basischen Stoffe auf das in einer Bade- flüssigkeit suspendierte Organ trat gewöhnlich erst nach einer Latenzzeit von einigen Minuten auf. Außer dem basischen Protein, Protamin, waren auch verschiedene basische Farbstoffe wirksam, wie etwa Toluidinblau oder Trypaflavin. Die Wirkung dieser Farbstoffe war immer mit einer intensiven makroskopischen Färbung der Organe verbunden. Der Erregungszustand der Uteri blieb ebenso wie die Färbung auch nach Wechsel der Farblösung gegen Tyrodelösung bestehen.

Kürzlich durchgeführte Untersuchungen über die Beziehung der Änderung der extrazellulären Kalium-Konzentration zur Latenzzeit ergaben, daß diese umso länger war, je geringer die K-Konzentration über der Tyrodelösung lag⁶. Wenn auch die dabei beobachteten bis zu 40 Minuten betragenden Latenzzeiten es nicht ausgeschlossen erscheinen ließen, daß es sich um Zeiten bis zur Einstellung eines Gleichgewichtes an der Muskelmembran* handeln könnte, so war hierbei doch in Betracht zu ziehen, daß die Muskelkontraktionen durch Veränderungen innerhalb der Zellen und nicht nur an ihrer Oberfläche ausgelöst wurden. Über die Verteilung der Kationen, speziell des Kaliums, innerhalb der Muskelzelle ist nichts Sicheres bekannt und derzeit besteht keine Möglichkeit, etwaige intrazelluläre Konzentrationsunterschiede während der Kontraktion festzustellen. Da, wie erwähnt, basische Farbstoffe eine erregende Wirkung auf die glatte Muskulatur ausüben können, schien sich damit ein Weg

* Gemeint ist die „Muskelmembran“ des physiologischen Sprachgebrauches.

zu eröffnen, um durch histologische Untersuchungen nachzuprüfen, zu welchen Zellbestandteilen ein Farbstoff in Beziehung getreten ist, wenn er die Muskelzelle zur Kontraktion veranlaßt hat.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an Uteri von Meerschweinchen ausgeführt. Die Organe befanden sich in einer Tyrodelösung von 37° C, durch welche Sauerstoff geleitet wurde. Zur Wahrung eines konstanten pH von 7,3 wurde der Sauerstoff, ehe er in die Badflüssigkeit gelangte, durch eine Aufschwemmung von Magnesiumkarbonat in Phosphatpuffer¹² geführt. Die Uteri waren mit 2 g belastet. Alle dem Bade zugesetzten Stoffe waren in Tyrodelösung gelöst und wurden vor dem Zusatz auf 37° C erwärmt. Verwendet wurden folgende Farbstoffe: Toluidinblau (ein hochgereinigtes Präparat der Fa. Böhringer), Safranin G 000 (Ciba), Pyronin B (Merck), Rhodamin B (Merck), Acridinorange (Geigy), Trypaflavin (Casella), Coriphosphin (Hollborn), Berberinsulfat, Eosin (Merck). Außerdem wurden noch einige Versuche mit Colchicinum purum (Fluka) gemacht.

Zur histologischen Untersuchung wurden von den Uteri unmittelbar nach Beendigung der Experimente mit Messertiefkühlung native Gefrierschnitte von 5 bis 10 μ Dicke angefertigt. Diese wurden nativ in Tyrodelösung montiert und sogleich mit dem normalen und Phasenkontrastmikroskop, sowie mit dem Fluoreszenzmikroskop („Fluorex“ der Fa. Reichert, mit Quecksilberdampf-Höchstdruckbrenner HBO 200) untersucht.

Ergebnisse

Alle untersuchten basischen Farbstoffe, sowie auch Colchicin, rufen am isolierten Uterus nach einer verschieden langen, Minuten betragenden Latenzzeit Kontraktionen hervor. Die Dauer der Latenz scheint außer von Konstitution und Konzentration des Farbstoffes auch von der Größe, vor allem von der Dicke des Organes abzuhängen. Alle Farbstoffe färben makroskopisch die Oberfläche des Uterus innerhalb der ersten Minuten intensiv. Der Farbstoff haftet dem Organ fest an. Ein zweistündiger Aufenthalt der gefärbten Uteri im farbstofffreien Bad bei oftmaligem Wechsel der Tyrodelösung führt weder zu einer nennenswerten Farbstoffabgabe noch zum Aufhören der durch den Farbstoff ausgelösten Kontraktionen.

In der Tab. 1 sind in einer orientierenden Übersicht die mit den verschiedenen Substanzen erzielten Ergebnisse zusammengefaßt.

Obgleich die makroskopische Färbung, speziell der äußersten Schichten des Organes, sehr intensiv ist, reicht sie nicht aus, um die Bindungsstellen eines diachromen Farbstoffes unter dem Hellfeldmikroskop in allen Schichten der Organwand sicher feststellen zu können.

Toluidinblau zeigte bei mehr als einstündiger Einwirkung auf den Uterus in den angegebenen Konzentrationen (Tab. 1) ein allmähliches Absinken der Hubhöhe, die 2 Stunden nach Versuchsbeginn nur noch 70 % der ursprünglich maximalen betrug. Nach einem derart langen Aufenthalt in der Toluidinblau-Tyrodelösung war eine diachrome Färbung auch mikroskopisch wahrnehmbar. Der Gefrierschnitt zeigte in den äußeren Randschichten des Uterus vornehmlich Zellkerne intensiv blau

Tabelle 1

Stoff	Mol. Gew.	Konz. mg %	Mol. Konz. $\times 10^{-5}$	Latenz- zeit Minuten	Erkennbare Fluoreszenz der glatten Muskelfasern
Toluidinblau . . .	305,82	2	6,65	3—12	0
Coriphosphin . . .	287,79	2	6,95	4—10	Zellkerne
Acridinorange . . .	301,81	2	6,74	12	Zellkerne
Trypaflavin . . .	296,20	2	6,85	8	Zellkerne
Pyronin B . . .	358,90	2	5,59	25—30	Zellkerne
Rhodamin B . . .	479,00	4,79	10,0	13—18	Zellkerne und Zytoplasma
Safranin G 000 . . .	322,79	3,23	10,0	9	Zellkerne
Berberinsulfat . . .	353,36 *	2	5,66	6	wurde nicht untersucht
Eosin (Na-Salz) . . .	691,81	2—100	3,1—156	keine Kon- traktion	Zytoplasma
Colchicin . . .	399,42	2	5,01	19—25	0

* Berberin.

gefärbt. Es handelte sich in der Hauptsache um Kerne von Bindegewebszellen des Perimetrium. Ihre Zelleiber waren meist schwach blau, die Granula von Mastzellen metachromatisch rotviolett tingiert. In der äußersten Lage des Myometrium ließen einzelne glatte Muskelfasern ebenfalls eine intensivere blaue Kernfärbung erkennen. Das Zytoplasma solcher Zellen war oft metachromatisch tingiert. Es dürfte sich hierbei um abgestorbene Muskelzellen handeln. Weiter nach innen war eine Färbung mit Toluidinblau nicht mehr sicher wahrzunehmen.

Aus diesem Grunde wurde vorzugsweise die Wirkung basischer Fluoreszenzfarbstoffe untersucht, deren mikroskopischer Nachweis im UV-Lichte leicht gelingt. Diese Fluorochrome üben ihre erregende Wirkung auf den Uterus auch bei Dunkelheit aus.

Abb. 1 zeigt den Effekt von Coriphosphin als Beispiel für den Wirkungstypus eines basischen Farbstoffes auf die Uterusmuskulatur. Teilbild a) gibt das Mechanogramm, Teilbild b) das Aussehen des dazugehörigen Gefrierschnittes wieder. Nach Einwirkung der anderen basischen Farbstoffe ergeben sich prinzipiell gleiche Bilder.

Coriphosphin wurde bevorzugt verwendet. Trypaflavin schädigt den Muskel nach etwa viertel- bis halbstündiger Einwirkungszeit, so daß er allmählich erschlafft und schließlich auch gegen Histamin reaktionslos bleibt. Der Effekt des Coriphosphin war, wie auch der der anderen basischen Farbstoffe, weder durch Atropin noch durch Cocain unterdrückbar bzw. aufhebbar. Dagegen lassen sich die Wirkungen durch 2,4-Dinitrophenol (DNP) 10^{-4} mol/l reversibel hemmen.

Im nativen Gefrierschnitt verursacht Coriphosphin schon nach einer Einwirkungszeit von 1 bis 2 Minuten eine gelbgrüne Vitalfluorochromierung der Zellkerne im Perimetrium und in der äußersten Lage des

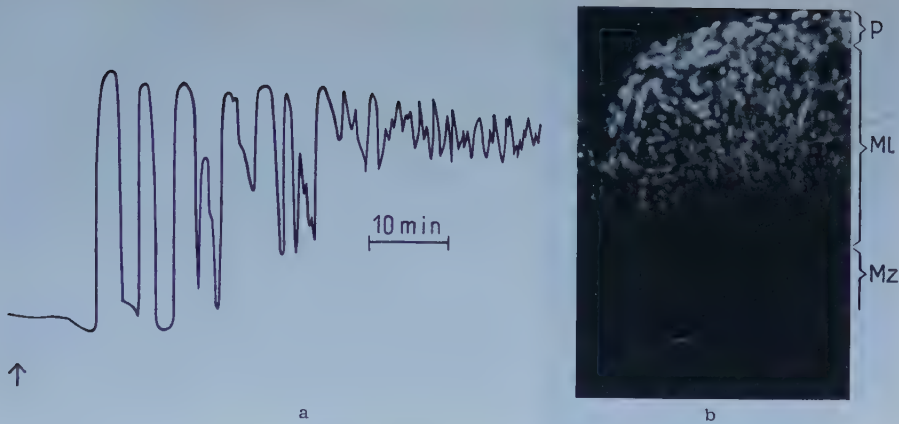


Abb. 1. Wirkung von Coriphosphin auf den Meerschweinchenuterus.

- a) Mechanogramm. Bei \rightarrow Zusatz von Coriphosphin; Konzentration: 2 mg %, Latenzzeit: 10 Minuten, Registrierdauer: 70 Minuten.
- b) Mikrophotogramm der Fluoreszenzerscheinungen nach 10 Minuten Farbstoffeinwirkung. Querschnitt durch den Uterus, Übersichtsvergrößerung. P = Perimetrium; ML = longitudinalspiralige Muskelschichte, Mz = zirkulärspiralige Schichte des Myometrium. Die Fluoreszenzintensität der Zellkerne nimmt von außen nach innen stark ab. Sie ist in der Schichte Mz bereits so gering, daß sie photographisch nicht mehr faßbar ist. Im äußersten Wandabschnitt fluoresziert auch das Zytoplasma der Zellen: die weiß erscheinenden Zellkerne sind von grauen Säumen umgeben.

Myometrium. Nach einer 10 Minuten langen Behandlung mit der Coriphosphin-Tyrodellösung haben die Kontraktionen des Uterus in der Regel bereits eingesetzt. In den Gefrierschnitten leuchten nun im UV-Lichte, wie das auch Abb. 1 b zeigt, die Zellkerne des Perimetrium sehr intensiv gelbgrün, die Zytoplasmata der zugehörigen Zellen teils dunkel laubgrün, teil dumpf ziegelbraun auf. Die Granula von Mastzellen geben eine strahlende goldorange getönte Fluoreszenz. Im Myometrium (es besteht aus einer äußeren, dicken, longitudinalspiralig verlaufenden Schicht und aus einem inneren, dünnen Abschnitt mit mehr zirkulärspiralig angeordneten Muskelbündeln) leuchten die Kerne der glatten Muskelfasern ebenfalls hell gelbgrün. Die Fluoreszenzintensität nimmt dabei in der Richtung von außen nach innen stark ab. Sie ist in der inneren zirkulären Myometriumschichte bereits so gering, daß sie wohl subjektiv wahrnehmbar ist, nicht aber in einem Photogramm (Abb. 1 b) zum Ausdruck kommt. Der Belichtungsspielraum der photographischen Schichte reicht nicht aus, um mit der gleichen Belichtungszeit alle Abschnitte der Uteruswand adäquat darzustellen. An der Grenze zum Perimetrium fluoresziert der Zellleib vereinzelter Muskelfasern dumpf ziegelbraun. Da sich die Zahl solcher Zellen mit Verlängerung der Versuchsdauer vermehrt, dürfte es sich um abgestorbene Muskelfasern handeln. Das Zytoplasma der lebenden Muskelzellen zeigt im peripheren Anteil der longitudinalen Myometriumschichte blaß laubgrüne Fluoreszenz, tiefer nach innen ist es ungefärbt. Im Endometrium leuchten Bindegewebszellkerne nur in seinen äußeren muskelnahen Anteilen auf. Ansonst erscheint es im UV-Lichte dunkel.

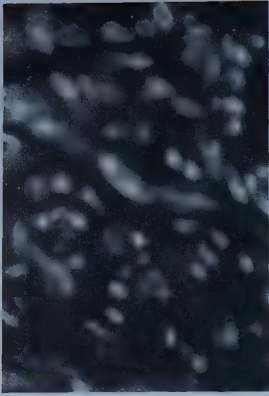


Abb. 2. Mikrophotogramm der Fluoreszenz von Muskelzellkernen nach 10 Minuten langer Einwirkung von Coriphosphin und 1½ Stunden langem Spülen mit Tyrodelösung. Querschnitt durch die longitudinalspiralige Myometriumschichte. Mittlere Vergrößerung.

In einem Experiment wurde die Coriphosphinlösung nach 10 Minuten dauernder Einwirkungszeit durch Tyrodelösung ersetzt und das Organ fortlaufend gespült, bis die abfließende Tyrodelösung unter der Analysenquarzlampe keine Fluoreszenz mehr zeigte. Auch während der folgenden 1½ Stunden wurde die Tyrodelösung noch mehrmals gewechselt. Die makroskopische Färbung blieb ebenso erhalten wie die rhythmischen Kontraktionen.

Histologisch schien sich bei flüchtiger Betrachtung der Gefrierschnitte die Fluorochromverteilung durch die Spülung nicht wesentlich geändert zu haben. Die genauere Inspektion der Präparate zeigte allerdings ein deutlicheres Hervortreten von Kernstrukturen in den äußeren Partien der Längsmuskelschichte des Myometrium (Abb. 2, obere Hälfte). In den tieferen Abschnitten (Abb. 2, untere Hälfte) war das Aussehen der Muskelkerne unverändert: sie zeigten eine mehr einheitliche gelbgrüne Fluoreszenz, ohne Kernstrukturen deutlicher erkennen zu lassen. Dieser Befund steht mit moderneren histologischen Ansichten über die Struktur des lebenden Zellkernes in guter Übereinstimmung (Pischinger¹⁰ u. a. m.).

Auf Veränderungen der Kernmorphologie im Zuge experimenteller Beeinflussungen des Muskels und auf die Problematik der vitalen Kernfluorochromierung soll in einer späteren Studie über den Mechanismus der Farbstoffwirkungen genauer eingegangen werden.

In einem anderen Versuch wurde die Coriphosphinlösung nach 7 Minuten langem Einwirken durch eine 2 mg‰ Toluidinblaulösung ersetzt. Am Mechanogramm verursacht dieser Wechsel keine Änderung der Muskeltätigkeit. Das nach halbstündiger Einwirkung der Toluidinblaulösung angefertigte histologische Präparat zeigte, daß dieser nicht fluoreszierende Farbstoff Coriphosphin aus seinen Bindungsstellen verdrängen kann: einige Muskelfaserkerne hatten ihre gelbgrüne Coriphosphinfluoreszenz bereits ganz verloren, andere fluoreszierten schwächer als die Muskelkerne in nur mit Coriphosphin behandelten Kontrollpräparaten.

Die übrigen in der Tabelle noch zitierten Farbstoffe verhielten sich bezüglich ihrer physiologischen Wirkung auf den Muskel gleich wie die

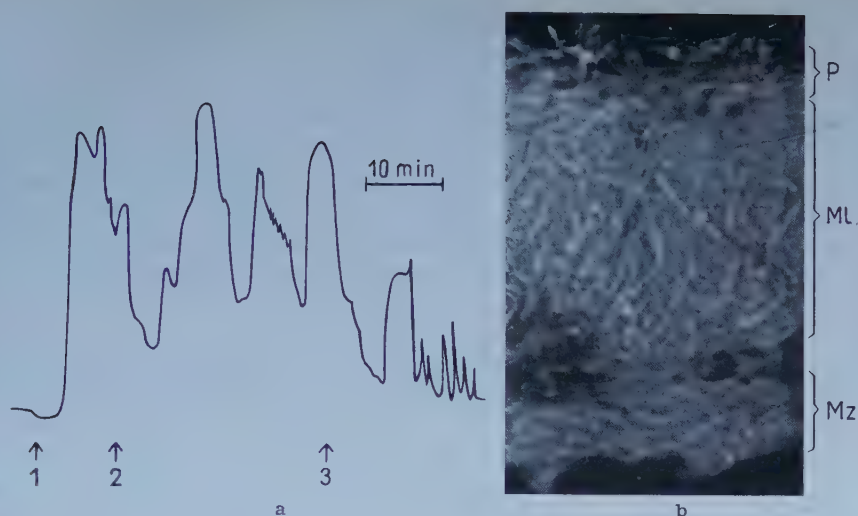


Abb. 3. Wirkung von Toluidinblau und Eosin auf den Meerschweinchenuterus.

- a) Mechanogramm. Bei 1 Zusatz von Toluidinblau; Konzentration: 2 mg %, Latenzzeit: 3 Min.; bei 2 Wechsel gegen Tyrodelösung; bei 3 Zusatz von Eosin; Konzentration: 50 mg %, Registrierdauer: 57 Min.
- b) Fluoreszenz-Mikrophotogramm des gleichen Uterus mit Übersichtsvergrößerung. P = Perimetrium; ML = longitudinalspirale Schichte, Mz = zirkulärspirale Schichte des Myometriums. Der saure Farbstoff haftet im Zytoplasma der Muskelzellen und in der Bindegewebsgrundsubstanz.

vorgenannten. Auch die histologischen Befunde waren im großen und ganzen prinzipiell ähnlich. Nur Rhodamin B zeigte ein abweichendes Verhalten. Die elektrophysikalischen Eigenschaften dieses Farbstoffes sind nicht ganz geklärt. Es dürfte sich um ein Zwitterion handeln, das in wässrigen Lösungen des verwendeten pH-Bereiches durch innere Salz- bildung als elektroneutrales Molekül vorliegt (Monné⁹, Kölbel⁷) und auf Grund seiner ausgeprägten Lipidlöslichkeit bevorzugt Zellipide anfärbt (Strugger¹¹, Boerner-Patzelt² u. a.). Rhodamin B gilt als einer der unschädlichsten Vitalfarbstoffe.

Nach 10 Minuten langem Einwirken des Farbstoffes ließen die Muskel- fasern des Uterus eine dumpfe rotbraune Fluoreszenz erkennen. Die Zell- kerne erschienen eher ausgespart. Solche Uteri zeigten noch keine Kon- traktionen. Die Latenzzeit beträgt bei diesem Farbstoff etwa 13 bis 18 Minuten. Wurde das Einsetzen der Muskeltätigkeit abgewartet und der Uterus nach 1 bis 1½stündigem Aufenthalt in der Farblösung histologisch untersucht, dann ließ sich neben der Vitalfluorochromierung der Muskel- zelleiber auch immer eine etwas intensivere Fluochromierung der Zell- kerne erkennen, wobei der Farbstoff anscheinend hauptsächlich an der Kernmembran haftete. Im Gegensatz zu Coriphosphin färbte Rhodamin B immer auch das Endometrium relativ kräftig an.

Eosin als Vertreter eines negativ geladenen Farbstoffes hat keinen erregenden Einfluß auf den Uterus. Die Histaminempfindlichkeit des Or- gans bleibt auch nach einstündiger Einwirkung hoher Konzentrationen

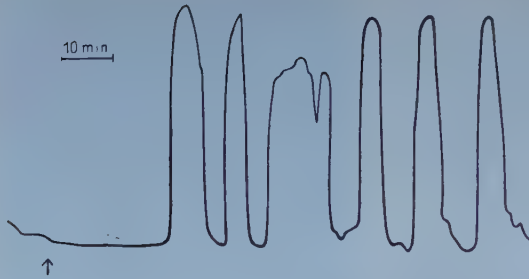


Abb. 4. Wirkung von Colchicin auf den Meerschweinchen-uterus. Bei → Zusatz von Colchicinum purum, Konzentration: 2 mg %, Latenzzeit: 25 Minuten; Registrierdauer: 97 Minuten.

dieses Dia- und Fluorochromes voll erhalten. Gegenüber der durch Toluidinblau ausgelösten Erregung wirkt Eosin antagonistisch, wie Abb. 3 a zeigt.

Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung der histologischen Schnitte (Abb. 3 b) ergab das Eosin immer an das Zytoplasma der Muskel- und Bindegewebszellen und an die Bindegewebsgrundsubstanz gebunden. Ein Abfall der Fluoreszenzintensität von außen nach innen (wie etwa beim basischen Fluorochrom Coriphosphin) war kaum festzustellen: die longitudinale und die zirkuläre Muskelschicht des Myometrium leuchteten im UV-Lichte etwa gleich stark auf, wie dies auch Abb. 3 b erkennen läßt.

In Abb. 4 ist die Wirkung des Colchicins auf den Uterus dargestellt. Das Mechanogramm unterscheidet sich nicht von jenen, die man durch den Effekt basischer Farbstoffe erhält. Colchicin zeigt in Lösung, und ebenso nach Auftropfen auf Filterpapier, eine dunkelrote Fluoreszenz. Diese ist jedoch nicht intensiv genug, um im histologischen Präparat in Erscheinung zu treten.

Diskussion

Die mitgeteilten Versuche stehen mit früher erhobenen Befunden in Übereinstimmung, wonach chemisch verschiedenartige basische Stoffe, darunter auch Farbstoffe, auf die glatte Muskulatur des Uterus erregend wirken. Bei Nachprüfung der damaligen Ergebnisse durch Beller und Krauss¹, die außerdem noch Methylenblau, basisches Fuchsin, Methylviolett und N-Pyrryl-Propylamin in ihre Untersuchung miteinbezogen, fanden auch diese Autoren die gleiche uteruserregende Wirkung. Ebenso konnten sie bestätigen, daß negativ geladene Stoffe, wie Heparin, die durch positiv geladene Substanzen hervorgerufene Muskelaktivität unterdrücken konnten.

Diese Befunde finden ihre Parallele in den hier veröffentlichten histologischen Untersuchungsergebnissen. Die basischen Fluorochrome färben vornehmlich die Zellkerne, der untersuchte saure Farbstoff (Eosin) tingiert hauptsächlich das Zytoplasma der glatten Muskelzellen. Rhodamin B nimmt (als elektroneutrales Molekül bzw. als potentielles Zwitterion) eine Art Mittelstellung ein und haftet an beiden Zellbestandteilen.

Werth und Eisenbrand¹⁴ berichten über Fluoreszenzlöschung bei einigen basischen und sauren Fluorochromen durch die Häm-Komponente in Hämiproteiden. In den glatten Muskelzellen ist Myoglobin, wenn überhaupt, in wesentlich geringeren Konzentrationen vorhanden, als in vitro zur experimentellen Fluoreszenzlöschung nötig sind. Eine sekundäre Entfärbung der verwendeten basischen Fluorochrome im Bereiche des Muskelfaserzytoplasma, wie sie etwa von Weissmann¹³ mit Acridinorange an Epithelien von Amphibienlarven gefunden wurde, erscheint möglich, aber nach unseren Befunden wenig wahrscheinlich. Man darf daher zunächst annehmen, daß in unserem Material die gefundenen Fluoreszenzintensitäten den adsorbierten Farbstoffmengen proportional sind.

Die Färbung der Zellkerne und der Ribonucleoproteide durch basische Farbstoffe, die des Zytoplasma durch saure Farbstoffe, ist ein in der Vitalfluorochromierung seit langem geübtes Verfahren (Wittekind¹⁵, Übersicht). Dieser an sich triviale Befund gewinnt an Interesse, wenn mit dieser Färbung die Funktion eines Organes so beeinflußt wird, wie es im hier untersuchten Objekt geschieht. Eine der Hauptschwierigkeiten der Vitalfärbungen liegt darin, zu beurteilen, inwieweit der Färbeprozess die Vitalität der Zelle erhalten oder schon geschädigt hat¹⁵. Die hier mitgeteilten Befunde berechtigen zu sagen, daß die Muskelzellen so lange vital waren, so lange sich der Muskel in vollem Ausmaß kontrahiert hat. Die Länge dieser Zeit ist von der Qualität und der Quantität des auf die Zelle wirkenden Farbstoffes abhängig. Wählt man die Abnahme der Hubhöhe des sich rhythmisch kontrahierenden Organs als Kriterium für den Ausfall von Zellen, so tritt dieses Ereignis z. B. in der Trypaflavinlösung bereits nach ca. 15 Minuten, in Toluidinblau- oder Coriphosphinlösungen nach etwa 60 Minuten ein, während in einer Rhodamin-B-Lösung nach 90 Minuten noch die volle Aktivität erhalten ist. Danach treten Absterbevorgänge erst längere Zeit nach der Kernfärbung und nach dem Erregungseintritt auf und sind daher im Zusammenhang mit der vorliegenden Frage derzeit von zweitrangiger Bedeutung.

Die histologischen Befunde lassen es als wahrscheinlich annehmen, daß die Erregung des Organes dann eintritt, wenn die geprüften Substanzen mit Bestandteilen des Zellkernes reagiert haben. Für diese Annahme spricht vor allem der Umstand, daß die untersuchten basischen Substanzen im Gegensatz zu den sauren Farbstoffen durchwegs imstande sind, mit Nucleinsäuren zu reagieren (Zeiger und Mitarb.¹⁶, De Bruyn und Smith⁴ u. a.). Eine etwaige photooxydative Wirkung der Fluoreszenzfarbstoffe konnte ausgeschlossen werden: es ließen sich die gleichen erregenden Effekte auch bei Dunkelheit erzielen.

Auf eine Verknüpfung der Wirkung der geprüften Substanzen auf den Zellkern mit der Muskelerregung weist u. a. die beobachtete Latenzzeit hin. Diese ist, wie die mikroskopischen Befunde zeigen, jener Zeitraum, der verstreicht, bis der basische Stoff in die Muskelzelle und (in ausreichender Menge) in deren Kern eindringt. Eine unmittelbare Wirkung auf die Muskelfaseroberfläche im Sinne einer Depolarisation würde rascher

eintreten. Ferner könnte man in diesem Falle erwarten, daß positiv geladene Stoffe das Membranpotential erhöhen oder stabilisieren und damit die Erregung unterdrücken. Die erhaltenen Befunde zeigen das Gegenteil. Die reversible Aufhebung der erregenden Wirkung positiv geladener Stoffe durch 2,4-DNP deutet jedoch an, daß neben einer ausreichenden Versorgung mit energiereichem Phosphat auch die intakte Membranfunktion für die auf diese Art hervorgerufene Muskelaktivität von Bedeutung ist.

Die Wirkung der basischen Stoffe kann weder durch Atropin noch durch Cocain verhindert werden. Dieser Befund läßt darauf schließen, daß die Erregung myogen und nicht nervösen Ursprungs ist. In den früheren Versuchen konnte gezeigt werden, daß Procainhydrochlorid auf den Uterus sogar erregend wirkt.

Im Sinne unserer Hypothese, die erhaltenen Ergebnisse seien Ausdruck einer Beeinflussung des Zellkernes, kann darauf verwiesen werden, daß (fast) alle geprüften Farbstoffe einen mitosehemmenden Effekt besitzen, der als Eingriff in die Stoffwechselvorgänge des Kernes gedeutet wird (*Lettré*⁸, *Brachet*³). Dies war der Anlaß, auch Colchicin auf seine etwaige Wirksamkeit zu untersuchen. Das positive Ergebnis dieser Versuche unterstützt die Annahme einer Beziehung zwischen der Zellkernfunktion und dem Erregungsvorgang.

Angesichts der bescheidenen Kenntnisse über die physiologische Funktion des Arbeitskernes von Muskelzellen erscheint es zunächst verfrüht, über das bisher Gesagte hinaus weitere Vermutungen zur Diskussion zu stellen. Zusätzliche Untersuchungen auch an der Skelett- und Herzmuskulatur sollen zeigen, welche der denkbaren Möglichkeiten am ehesten zur Erklärung der gefundenen Phänomene herangezogen werden kann.

Zusammenfassung

Untersuchungen am Uterus des Meerschweinchens ergaben in Übereinstimmung mit früheren Studien, daß dieser durch basische Farbstoffe erregt wird. Die histologische Untersuchung zeigte, daß der Eintritt der Erregung mit einer Zellkernfärbung der glatten Muskelfasern verbunden ist. Die erfolgte Färbung, sowie die durch sie ausgelösten Kontraktionen blieben auch bei weiterem Aufenthalt des Uterus in einem farbstofffreien Bad bestehen. Eosin, ein negativ geladener Farbstoff, ruft keine Erregung hervor und färbt diffus das Muskelfaserzytoplasma an. Es wirkt dem erregenden Einfluß basischer Farbstoffe entgegen.

Summary

Experiments performed on the uterus of guinea-pigs have shown that basic dyes cause an excitation of the uterus. This result did confirm results obtained by experiments previously performed. It has been demonstrated by histological examination that the onset of the excitation coincides with the coloration of the nucleus of smooth muscle-fibres. The coloration of the nucleus and the contractions elicited by basic dyes did last during further incubation of the uterus in a bathing fluid free of basic dyes. Eosine, a negative charged dye, did not elicit an excitation and did stain diffusely the cytoplasm of the muscle-fibres. Eosine did counteract the exciting action of basic dyes.

Résumé

Des recherches sur l'utérus du cobaye ont prouvé, en accord avec des études antérieures, que celui-ci est excité par des matières colorantes basiques. L'examen histologique montre que le début de l'excitation est lié à la coloration d'un noyau cellulaire des fibres musculaires lisses. La coloration obtenue ainsi que les contractions qu'elle provoque demeurent même lorsque l'utérus séjourne plus longtemps dans un bain sans matière colorante. L'éosine, une matière colorante chargée négativement, ne provoque pas d'excitation et colore d'une manière diffuse le cytoplasme des fibres musculaires. Elle compense l'influence excitante des matières colorantes basiques.

Schrifttum

- 1 Beller, F. K. u. W. Krauss, *Gynaecologia* **140** (1955): 273 — 2 Boerner-Patzelt, D., *Protoplasma* **41** (1952): 168 — 3 Brachet, J., *Biochemical Cytology*. New York 1957 — 4 De Bruyn, P. P. H. u. N. H. Smith, *Exper. Cell Res.* **17** (1959): 482 — 5 Klingenberg, H. G., *Zschr. Biol.* **108** (1956): 312, 330; **109** (1957): 161 — 6 ders., *Zschr. Biol.* (im Druck) — 7 Kölbel, H., *Zschr. Naturforsch.* **3 b** (1948): 442 — 8 Lettré, H., *Erg. Physiol.* **46** (1950): 379 — 9 Monné, L., *Zschr. wiss. Mikrosk.* **55** (1938): 143 — 10 Pischinger, A., *Zschr. Zellforsch.* **26** (1937): 249; *Protoplasma* **39** (1950): 567 — 11 Strugger, S., *Protoplasma* **30** (1938): 85 — 12 Thomas, J. E., *Amer. J. Physiol.* **97** (1931): 567 — 13 Weissmann, Ch., *Zschr. Zellforsch.* **38** (1953): 374 — 14 Werth, G. u. J. Eisenbrand, *Zschr. physiol. Chem.* **299** (1955): 156 — 15 Wittekind, D., *Mikroskopie* **14** (1959): 9 — Zeiger, K., H. Harders u. W. Müller, *Protoplasma* **40** (1951): 76.

Neurophysiologische Untersuchungen an de-afferentierten Muskeln des Menschen***

Von Albrecht und Elisabeth Struppler, München

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 19. Februar 1960

Die Rolle der afferenten Impulse bei der Willkür-Motorik ist am Tier nur innerhalb bestimmter Grenzen zu studieren. Die feine Abstufung des Innervationsaufwandes, die Unterschiede im Innervationsmodus bei Haltung und Bewegung, die Koordinierung komplexer Innervationsvorgänge, wie sie etwa in den Hand- und Fingerbewegungen eines Violinvirtuosen zum Ausdruck kommt, — sind nur am Menschen zu analysieren.

Elektromyographische Untersuchungen am Menschen wurden unseres Wissens bisher nur bei Tabikern und bei Patienten mit vorwiegend sensibler Neuritis durchgeführt. Da hier das Ausmaß der De-afferentierung jedoch nur angenähert beurteilt werden kann, sind Untersuchungsergebnisse über den Innervationsmodus des de-afferentierten Muskels bei Gemeinschaftsbewegungen nur dann schlüssig, wenn die De-afferentierung durch Resektion der Hinterwurzeln erfolgt ist und sich über mehrere Segmente erstreckt. Außerdem müssen sowohl cranial wie caudal von den untersuchten Segmenten mehrere Hinterwurzeln (HW) durchtrennt werden, damit absteigende bzw. aufsteigende intraspinale Reflex-kollaterale aus nicht de-afferentierten Segmenten die Ergebnisse nicht verfälschen.

Die vorliegenden Untersuchungen über den Innervationsmodus am de-afferentierten Muskel des Menschen wurden an einem Patienten, bei dem wegen Phantomschmerzen der rechten amputierten Hand die Hinterwurzeln des Plexus brachialis von C 4 bis einschließlich D 1 einseitig reseziert wurden, 10 bis 20 Tage und 3 Monate nach der Operation¹, durchgeführt. Die Lokalisation und der Effekt der De-afferentierung wurden während der Operation durch Hinterwurzelreiz gesichert.

Da nun jede homolaterale eigen- und fremdreflektorische Innervation wegfällt, können nur Veränderungen des Innervationsmodus bei Willküraktivität unter verschiedenen Bedingungen getestet wer-

* Mit dankenswerter Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Prof. R. Wagner, Direktor des Physiologischen Institutes der Universität sei für seine wertvolle Unterstützung herzlich gedankt.

¹ Prof. F. K. Kessel, Neurochirurgische Abteilung des Städt. Krankenhauses rechts der Isar, München.



Abb. 1. Leichte Haltearbeit (gegen Schwerkraft) beider Unterarme.

den. Die Vorderhornzellen im de-afferentierten Bereich stehen also nicht mehr unter dem dauernden Einfluß bahnender und hemmender Afferenzen aus der homolateralen, sondern nur mehr aus der kontralateralen Extremität. Da 6 Segmente de-afferentiert sind, und sowohl die Reizauslösung als auch der Reizerfolg sich in mittleren Segmenten (C 5/C 6) abspielte, glauben wir Reflexirradiationen aus anderen Segmenten vernachlässigen zu dürfen.

Methodik

Die Aktivität einzelner willkürlich innervierter Motorischer Einheiten im Biceps, Brachialis und Triceps (C 5, C 6) wurde mittels Insektennadeln bzw. konzentrischer bipolarer Nadelelektroden (*Adrian-Bronk*) simultan abgegriffen und als Elektromyogramm (EMG) über Kathodenstrahloszillographen (*Tönnies 2-Strahl-KO*, *Disa-EMG*) registriert. In einigen Untersuchungen wurden die mechanischen Vorgänge simultan mit den Aktionspotentialen gemessen: Längenänderungen der Beuger bzw. der Strecker am Oberarm bei Bewegungen wurden mittels eines Drehkondensators über Winkeländerungen des Ellenbogengelenkes. die Kraftentwicklung in den Beugern am Oberarm mittels strain gauge bestimmt. Der elektrische Reiz eng umschriebener Teile des Biceps, bestimmter Anteile des Plexus brachialis und die elektromagnetische Auslösung der Haltegewichte beim sogenannten Entlastungsreflex des Biceps wurden mit dem „zeitkontrollierten“ Reizgerät von *Tönnies* ausgeführt.

I. Innervationsmodus bei Haltearbeit

Um den Innervationsmodus der Beuger am Oberarm bei einer Haltearbeit zu prüfen, wurde die Aktivität einzelner Motoneurone aus den synergistischen Beugern am Oberarm der de-afferentierten und der gesunden Seite simultan als EMG registriert.

Der Patient ließ während dieser Haltearbeit, 10 Tage nach der Operation, klinisch nur eine minimale Ataxie erkennen. Wenn sich auch im allgemeinen die spinale Ataxie klinisch besonders deutlich an den unteren und meist nur geringgradig an den oberen Extremitäten manifestiert, so war doch auffallend, daß der de-afferentierte Unterarm völlig ruhig gegen die Schwerkraft gehalten werden konnte. Dagegen zeigte das EMG die grundsätzlichen Unterschiede im Innervationsmodus der de-afferentierten Seite im Vergleich zu der gesunden.

Während auf der gesunden Seite die Haltearbeit durch relativ regelmäßige Aktivität weniger Motoneurone im Abgriffbereich der bipolaren Nadel-Elektroden aufrechterhalten wurde, mußten auf der de-afferen-

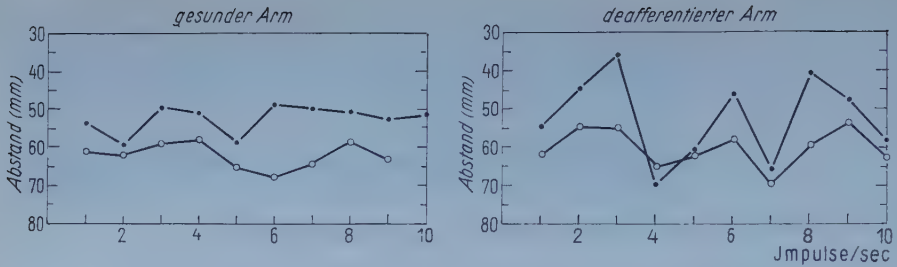


Abb. 2. Zur graphischen Darstellung wurde der Mittelwert der aperiodischen Entladungsfolge von je 2 Motoneuronen aus 1 sec berechnet (Entladungsfrequenz/sec) und als periodische Folge auf die Abszisse aufgetragen. Die auf den Koordinaten dargestellten Abstände der jeweils aufeinander folgenden Impulse lassen die besondere Inkonstanz im Rhythmus der Entladungen auf der deafferentierten Seite erkennen.

tierten Seite für eine gleichgroße Leistung eine größere Anzahl von motorischen Einheiten ins Spiel gebracht werden, wobei die Frequenz der einzelnen Motoneurone jeweils von Takt zu Takt ziemlich schwankte. Im Vergleich zur gesunden Seite ist also die Rekrutierung und die Entladungsfolge (-frequenz) unstabil, da der Muskel seiner Rückmeldung beraubt ist. Unter diesen statischen Bedingungen des Gesamtmuskels arbeiten seine einzelnen Elemente (motorische Einheiten) irregulär, obwohl die Gesamtheit bei optischer Kontrolle keine sichtbaren Mängel im Sinne einer Ataxie erkennen läßt.

Wenn man die Entladungsfolge einzelner Motoneurone auf der gesunden und auf der deafferentierten Seite während einer Haltearbeit vergleicht, so fällt die außerordentliche Inkonstanz im Rhythmus der Entladungen auf. Wir wählten die graphische Darstellung der freien Intervalle, da es sich hier um einen aperiodischen Vorgang handelt.

Diskussion

Wir dürfen annehmen, daß bei einer willkürlich konstant eingestellten Haltearbeit der cortico-spinale Impulsstrom über die Willkürbahnen auf die Rückenmarkszentren konstant erfolgt. Der Wille gibt nur das Ziel an, das „Wie“ bleibt der untergeordneten „Verteilerstation“ im Rückenmark überlassen (P. Hoffmann 1956). Die Willkürimpulse stellen die Intensität und die Gleichförmigkeit (gleichmäßiges Halten) ein. Wenn auf der deafferentierten Seite statt der konstanten Entladungsfolge eine relative Irregularität herrscht, dann darf man wohl daraus schließen, daß beim Gesunden die afferente Rückmeldung einen die Rekrutierung und Frequenz systematisierenden und stabilisierenden Einfluß ausübt. Dies hat R. Wagner bereits 1925 schon gefordert, als er seine Konzeption über die Regelung der Motorik entwickelte. In unserem Fall liegt das klassische Beispiel eines aufgeschnittenen Regelkreises vor, das den einen Extremfall gestörter Regelung im Sinne von R. Wagner demonstriert.

Der erforderliche Innervationsaufwand wird dadurch wesentlich höher, das System wird unökonomischer arbeiten müssen. Selbst unter

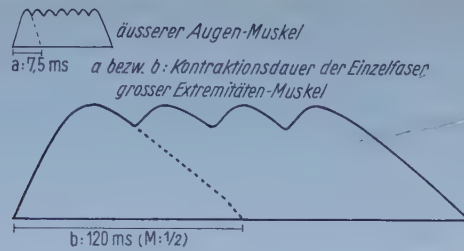


Abb. 3.

den einfachsten statischen Bedingungen wird es leicht instabil. Es erscheint uns bemerkenswert, daß die zentrale Steuerung in diesem Falle ja völlig unberührt bleibt und nicht in der Lage ist, die Konstanz aufrechtzuerhalten, wenn die automatische Rückkoppelung der Peripherie, wie im Fall des aufgeschnittenen Regelkreises, ausfällt. Im vorliegenden Falle ist es möglich, die Motorik ohne die Funktion des sog. Gamma-Bogens („äußere Schleife“) zu untersuchen. Es ist das Verdienst von R. Granit (1950), die so fein abgestufte Kontrolle unserer Motorik durch dieses System hervorgehoben zu haben.

In diesem „aufgeschnittenen“ Regelkreis kann zwar der Sollwert von zentral her durch die Gamma-Efferenz noch verstellt werden, in dem die Erregbarkeit der Spindel verändert werden kann, — doch kann diese Sollwertverstellung im Fühler für den Regelvorgang nicht mehr wirksam werden.

Auch die gegenseitige Abstimmung der Innervationsfrequenz auf die Dauer der Muskelzuckung muß hierdurch zwangsläufig in Unordnung geraten. Bronk (1952) hat nachgewiesen, und diese Anschauung wurde von der Ecclesschen Schule (1958) mit sublimster Mikro-Elektrodenteknik bestätigt, — daß die Fusionsfrequenz der verschiedenen Muskeln in wohl definierter Übereinstimmung mit ihrer Innervationsfrequenz steht.

Wie Fulton (1926) in seiner klassischen Arbeit zeigen konnte, ist die Fusionsfrequenz, d. h. die Frequenz, die zu einer Fusion der einzelnen Muskelkontraktionen und dadurch zu einem gleichmäßigen stetigen Zug des Gesamtmuskels führt, ein entscheidender Faktor in unserer Motorik, der an die anatomischen Gegebenheiten gebunden ist. Zwei Extreme sollen dies veranschaulichen: die äußeren Augenmuskeln sind durch sehr kurze Kontraktionszeiten von 7,5 ms und eine hohe Fusionsfrequenz gekennzeichnet, während große Extremitätenmuskeln etwa des Beines bei einer $16\times$ längeren Kontraktionszeit (bis zu 120 ms) mit einer entsprechend geringeren Fusionsfrequenz auskommen.

Das Schema soll veranschaulichen, daß im ersten Falle natürlich eine sehr hohe Innervationsfrequenz vom Rückenmark eingestellt werden muß, um einen kompletten Tetanus zu erzielen; dies ist für die Augenmuskeln bekannt. Bei einer Kontraktionszeit von 120 ms (b) genügen jedoch schon relativ selten aufeinander folgende Impulse, um die Verschmelzung zu erreichen. Durch den Trick des asynchronen Starts der Erregungen ge-

lingt es dem ZNS weitaus ökonomischer die Fusionsfrequenz weiter herabzudrücken.

Daneben spielt natürlich das Innervationsverhältnis, d. h. die Zahl der von 1 motorischen Vorderhornzelle innervierten Muskelfaser eine beträchtliche Rolle in der feinen Abstufbarkeit und Gradation unserer Bewegungen. Für die Augenmuskeln ist die Relation 1 : 4—6, für die großen Beinmuskeln bis zu 1 : 1700, für den Biceps 1 : 1000 (*Buchthal und Madsen, 1950*).

Beim de-afferentierten Muskel werden im einen Extremfall die einzelnen Muskelfasern nicht mehr genügend Zeit zur Erschlaffung haben, — im anderen Fall dagegen zu lange Perioden der Relaxation zeigen. Die Integration von Peripherie und Zentrum ist durch die fehlende Rückmeldung ausgefallen.

II. Hemmungsphänomene am de-afferentierten Muskel

Während wir unter I den Innervationsmodus während Haltearbeit untersuchten, sollen nun Hemmungsvorgänge auf dem Hintergrund der Willküraktivierung analysiert werden. Es war uns nämlich aufgefallen, daß auf der de-afferentierten Seite während Willkürinnervation eine kurze Zerrung des Muskels jedesmal eine deutliche Innervationsstille in dem gedehnten Muskel und in seinen Synergisten erzeugte.

1a) Innervationsstille nach rascher Dehnung des Muskels während verschieden starker Innervation

Wie zu erwarten, fand sich weder in den ersten Wochen noch 3 Monate nach der Resektion der Hinterwurzeln eine Reflexaktivität: Es erzeugte weder eine kurze rasche Dehnung der de-afferentierten Muskeln einen Eigenreflex („phasischer“ Eigenreflex), noch eine langsame Streckung während einer leichten Willkürbewegung eine Zunahme der Entladungsfrequenz bzw. der Rekrutierung der aktiven Motoneurone („tonischer“ Eigenreflex). Wir untersuchten deshalb die Einflüsse peripherer Faktoren auf eine konstant eingestellte Willkürinnervation. Sowohl während einer isometrischen Haltearbeit, als auch während einer Beugebewegung wurde eine kurze Zerrung der Beuger am Oberarm durch einen leichten Hammerschlag auf die Mitte des Unterarms — wie bei der klinischen Prüfung der Oberarmreflexe — erzeugt. Dabei trat mit einer Latenz von etwa 10—20 ms und völlig konstant eine deutliche Innervationsstille auf. Die Latenzzeit entspricht etwa der des Biceps-Eigenreflexes (*P. Hoffmann 1918*). Die Innervationsstille hängt direkt ab von der Stärke des Hammerschlages und ist umgekehrt proportional der Größe der Innervation. Sie dauert im Mittel etwa 100 ms an. Die vorher relativ kontinuierliche Entladungsfrequenz der Beuger am Oberarm bei Halteinnervation wird im allgemeinen nach der Innervationsstille in diskontinuierliche Entladungsgruppen aufgelöst. Diese rhythmischen Entladungsgruppen zeigen zunächst

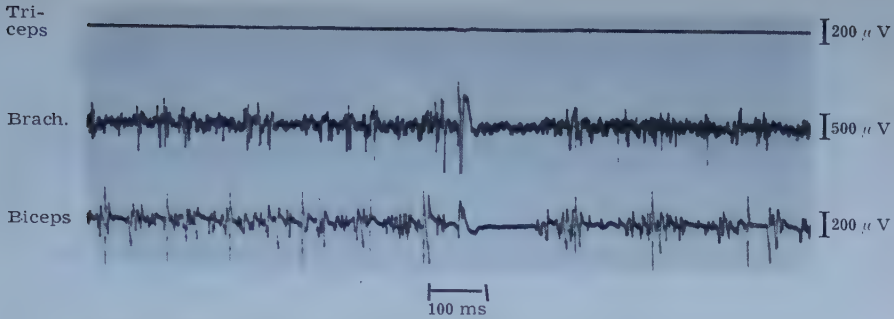


Abb. 4. Hammerschlag auf den Unterarm während mittelstarker Willkürinnervation der Beuger am Oberarm (Haltearbeit).

starke Synchronisierungstendenz mit Innervationsstille und nachfolgendem typischen rebound- (Rückprall-) Phänomen: sie weichen im Laufe der nächsten Sekunden wieder einer zunehmend asynchron gleichmäßig verlaufenden Halteinnervation wie im Anfangsstadium.

Während des *Jendrassik'schen* Handgriffs (fester Faustschluß der gesunden linken Hand) fanden wir die auch beim Gesunden häufig zu beobachtende Versteifung mit gleichzeitiger Aktivität in Beugern und Streckern. Ein leichter und kurzer Hammerschlag auf den Unterarm mit Zerrung der Beugemuskulatur rief in den Beugern wiederum die typische Innervationsstille hervor, während die Aktivität im gleichzeitig innervierten antagonistischen Triceps manchmal etwas zunahm. Die Hemmung erfolgte also hierbei nach dem reciproken Innervationsschema von

Sherrington

Bei vorwiegend isotonischer Kontraktion (Beugebewegung im Ellbogengelenk) tritt nach Hammerschlag ebenfalls eine Innervationsstille auf, doch scheint sie nicht von der jeweiligen Länge des Muskels abhängig zu sein.

1 b) Hemmung der Motoneurone infolge langsamer passiver Dehnung während Willküraktivität

Um die Verhältnisse bei der tonisch-myotatischen Reflexauslösung nachzuahmen, wurde an Stelle eines kurzen Hammerschlages passiv eine

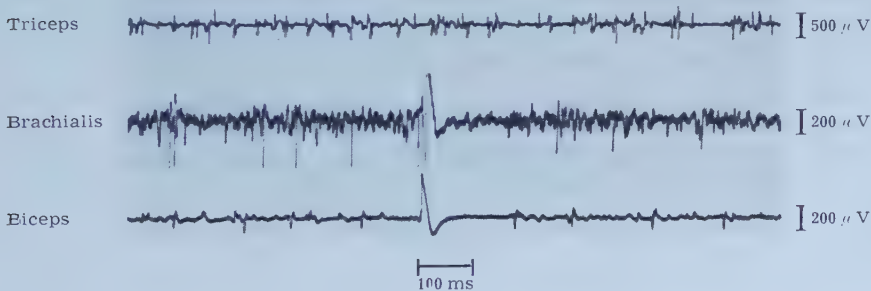


Abb. 5. Leichter Hammerschlag auf den Unterarm während des *Jendrassik'schen* Handgriffs (Marke) auf der deafferentierten Seite.

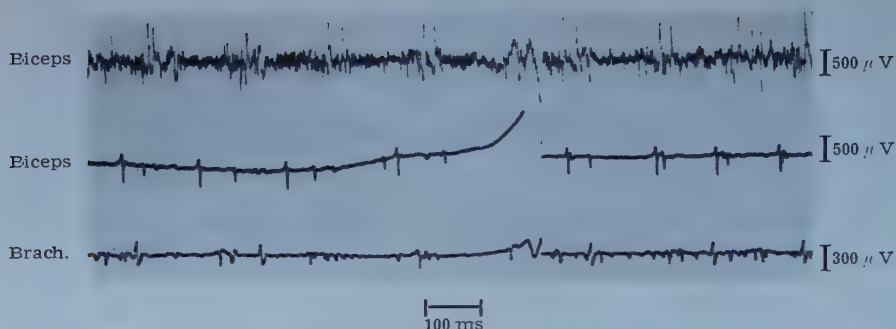


Abb. 6. Elektrischer Reiz (Rechteck, 1 ms) im caput longum des Biceps (proximaler Teil, außerhalb der Innervationszone) auf der deafferentierte Seite.

Streckung der Beuger in eine mittelstarke willkürliche Beuge-Innervation hineingegeben. Während dieser passiv erzeugten Längen- und Spannungszunahme nahm die Entladungsfrequenz der Beuger-Motoneurone deutlich ab. Durch eine passive Dehnung während einer aktiven Kontraktion ist die hierdurch erzeugte Zunahme der Muskelspannung relativ größer als die der Muskelänge.

2. Hemmungseffekt nach elektrischem Reiz

a) des Muskels (sog. direkter Reiz)

Wird durch einen „direkten“ elektrischen Reiz im proximalen Ende des caput longum des Biceps (Rechteck, 0,5–1 ms) eine Kontraktion eng umschriebener Anteile dieses Muskels ausgelöst, so tritt eine Abnahme der Aktivität in diesem Muskel, aber auch im caput brevis und im synergistischen Brachialis auf. Der „direkte“ elektrische Reiz wurde deshalb in das proximale Ende des caput longum bicipitis plaziert, da sich im distalen Teil die Innervationszone befindet (Buchthal, Guld und Rosenfalck 1955). Während einer stärkeren Kontraktion des caput longum bicipitis kam es zu einer geringen Entlastung des caput breve und des Brachialis. Die Innervationsstille hat eine Latenz von ca. 20 ms, sie ist in der üblichen Weise proportional der Reizstärke und indirekt der gerade eingestellten Innervation.

Wird an Stelle des Einzelreizes unter den gleichen Bedingungen ein Doppelreiz gegeben, so wird bei einem Abstand beider Reizimpulse von 100 ms die Innervationsstille entsprechend verlängert und hinausgeschoben.

Während einer Haltearbeit in verschiedenen Winkelstellungen (beginnd mit einer maximalen Beugstellung bei ca. 30° bis zu einem Winkel von ca. 135°) wurde die Willkürinnervation so eingestellt, daß sie — entsprechend den Winkelstellungen — stufenweise abnahm. Trotz des großen Innervationsaufwandes in den ersten Stufen der starken Beugung ist die Innervationsstille relativ lang. Sie scheint besonders die Biceps-Motoneurone mit langer Potentialdauer zu betreffen.

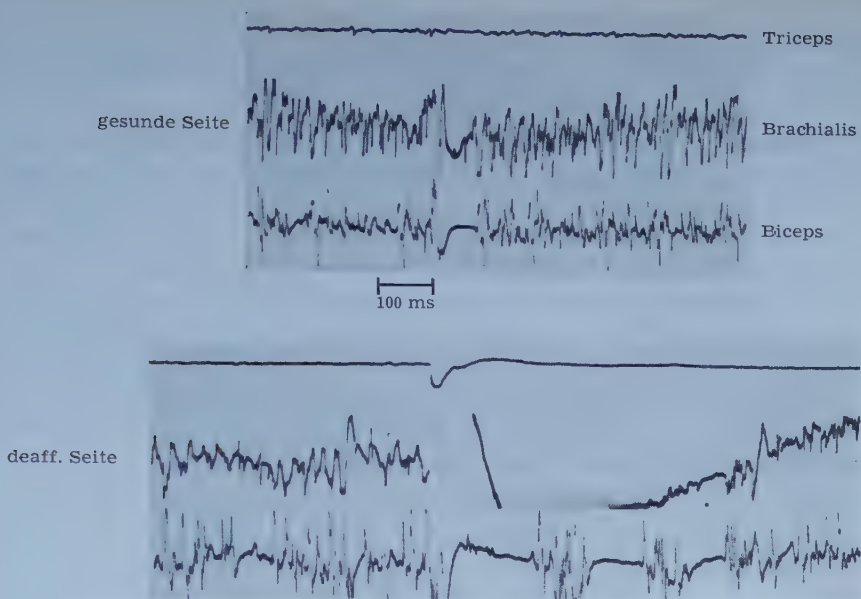


Abb. 7. Elektrischer Reiz der Plexus-Fasern C₅ bzw. C₆ in der Fossa clavicularis.

b) des peripheren Neuriten

Auch der elektrische Reiz des peripheren Nerven (Plexusfasern aus C 5 bzw. C 6 oberhalb der Clavicula) erzeugt eine Innervationsstille mit prinzipiell gleichem Verhalten. Sie ist auf der de-afferentierten Seite bei annähernd gleichen Versuchsbedingungen jedoch wesentlich länger als auf der gesunden.

3. „Entlastungsreflex“

Wird während einer Haltearbeit der Beuger des Unterarms der Unterarm plötzlich freigegeben, so tritt am gesunden Arm ca. 20 ms nach Entlastung eine Innervationsstille in diesen Muskeln ein (sog. Entlastungsreflex, Hansen und Hoffmann 1922). Diese Innervationsstille wird darauf zurückgeführt, daß während der Verkürzung des entlasteten Muskels die bahrenden Afferenzen aus den Muskelspindeln abnehmen. Wenn beim Ataxie-Patienten diese reflektorische Innervationsstille nur unvollständig oder gar nicht auftritt, so spricht dies wohl dafür, daß bei dieser Innervationsstörung die Halte-Innervation vorwiegend „willkürlich“ und weniger „reflektorisch-tonisch“ aufrechterhalten wird (Struppler und Schenck 1955). Auch im vorliegenden Fall der vollständigen De-afferentierung fehlte die Innervationsstille nach Entlastung.

Diskussion

Es ist zu berücksichtigen, daß die getesteten Muskelkerne weder bahnende noch hemmende eigen- oder fremdreflektorische Antriebe aus der

de-afferentierten Extremität erhalten. Nur kontralaterale Impulse können wirksam werden. Da es sich um einen aufgeschnittenen Regelkreis handelt, ist auch die Funktion des Gamma-Bogens unwirksam.

Wenn also am de-afferentierten Muskel völlig konstant nach mechanischem und elektrischem Reiz — mit derselben Latenz wie beim Eigenreflex dieses Muskels — eine Innervationsstille in der Willküraktivität auftritt, so muß eine Rückmeldung stattgefunden haben. Da die Innervationsstille auch auf die synergistischen Muskeln übergreift, während der antagonistische Muskel zum Teil gebahnt wird, spricht dieses reciproke Verhalten für einen typischen zentralnervösen Effekt des Rückenmarks. Auf einen zentralen Vorgang weist auch hin, daß nach der Innervationsstille die vorher asynchrone Entladungsfolge in rhythmisch auftretende Entladungsgruppen verwandelt wird, wobei stumme Intervalle mit Rückprallphänomen (rebounds) abwechseln.

Wenn nach direktem elektrischen Reiz des langen Bicepskopfes außerhalb der bekannten Innervationszone mit anschließender Spannungsentwicklung in einem umschriebenen Gebiet weniger motorischer Einheiten auch eine Innervationsstille in den synergistischen Muskeln auftritt, so kann dies in unserem Falle nicht auf einer Rückmeldung von Spannungsimpulsen via Golgi-Afferenzen beruhen, da diese mit Sicherheit unterbrochen sind. Nachdem aber der qualitativ gleiche Hemmeffekt auch durch elektrischen Reiz der peripheren motorischen Kabel (Plexus brachialis; C 5, C 6) hervorgerufen werden kann, muß er unabhängig von dem erzeugten Spannungszuwachs sein. Dasselbe Phänomen wie der von *Hufschmidt* (1959) beschriebene „Spannungsreflex“: Innervationsstille nach „direktem“ elektrischen Muskelreiz läßt sich also auch ohne Afferenzen erzeugen. Das von *P. Hoffmann* eben (1959) geschilderte „Synchronisierungsphänomen“ gewinnt unter diesen Aspekten eine besondere Bedeutung.

Wenn die Innervationsstille in unserem Falle besonders ausgeprägt nach elektrischem Reiz des Nerven und nicht so ausgeprägt nach direktem Reiz des Muskels auftrat, so deutet dies auf eine rückläufige Hemmung. *Granit, Pascoe und Steg* (1957) fanden als Spezifikum der rückläufigen Hemmung das Auftreten von rebounds nach der Innervationsstille.

Auch die reciproke Bahnung im Antagonisten kann ebenfalls rückläufig bedingt sein, wie Tierversuche zeigten (*Wilson et al.*). Die rückläufige Hemmung läßt sich tierexperimentell am deutlichsten durch antidrome Reizung der motorischen Fasern erzeugen. Die intensive Hemmung nach Plexusreiz (Abb. 6) stützt daher unsere Vermutung, daß es sich um eine rückläufige Hemmung handelt. Am de-afferentierten Muskel wird also offenkundig, welch mächtigen Hemmeffekt die Renshaw-Zellen auf die Motoneurone ausüben.

Die Hemmung nach mechanischer Zerrung des Muskels läßt sich jedoch mit den bisherigen konventionellen Anschauungen nicht erklären. Hier

liegt die Annahme einer Rückmeldung auf ephaptischem Wege (Granit, Pompeiano und Waltmann 1959) nahe:

Die während einer Dehnung des Muskels aus den Muskelspindeln nach zentral startenden Impulse erregen wahrscheinlich ephaptisch motorische Fasern des Muskelnerven und führen so zu einem antidrom geleiteten Hemmeffekt.

Zusammenfassung

Nach einseitiger De-afferentierung des Plexus brachialis (C4 bis einschließlich D1) durch Hinterwurzel-Resektion wurde der veränderte Innervationsmodus elektromyographisch und mechanographisch im Vergleich zur gesunden Seite untersucht.

1. Während isometrischer Haltearbeit zeigt sich im Aktivitätsbild der Unterarm-Beuger der innervatorische Hintergrund der klinisch latenten Ataxie: Die Entladungsfolge der einzelnen motorischen Einheiten variiert innerhalb weiter Grenzen, während sie auf der gesunden Seite vergleichsweise sehr konstant bleibt. Dieser Verlust der Stabilität wird auf den Ausfall der Rückmeldung aus der Peripherie zurückgeführt. In diesem „aufgeschnittenen“ Regelkreis kann zwar der Sollwert von zentral her durch die Gamma-Efferenz noch verstellt werden, doch bleibt diese Sollwertverstellung unwirksam.

2. Während einer Willkür-Innervation der Unterarm-Beuger kann durch verschiedene periphere Reize eine Innervationsstille ausgelöst werden: besonders intensiv durch elektrischen Reiz der Plexusfasern C5/C6, durch „direkten“ elektrischen Reiz und durch kurze Dehnung der Unterarmbeuger. Darnach besteht eine ausgeprägte Synchronisierungstendenz der Entladungen.

Latenz und Verlauf der Hemmungsphase, die auch auf den Synergisten übergreift und zum Teil reziproke Verteilung zeigt, werden auf eine rückläufige Hemmung zurückgeführt.

Die Möglichkeit ephaptischer Erregung nach De-afferentierung wird diskutiert.

Summary

Following resection of the posterior roots of the plexus brachialis from C₄ up to D₁ inclusive (unilateral deafferentiation) in man, the action potential pattern was found to be significantly altered in comparison to the normal side. Mode of innervation (electromyogram) as well as the mechano-myogram was recorded simultaneously.

1. During isometric contraction of the flexors of the forearm it became obvious, that the clinically latent ataxia was due to a specific failure in the mode of innervation: there was a remarkable variation in the sequence of the individual motor unit's discharges within wide ranges, whereas the intervals remained far more constant in the normal side. Following deafferentiation the feed-back circuit from the periphery to the spinal cord is cut off and cannot more serve the stabilization of discharge. The nominal value, indeed, can still be shifted within this interrupted servo-loop by central stimulation, the shift of the nominal value, however, remains ineffective.

2. Although there was complete unilateral deafferentiation different stimuli brought about the typical silent period of voluntary activation in the flexors of the forearm: antidromic electrical stimulation of the plexus nerve-fibres (C₅, C₆) caused the most intensive inhibition of voluntary activity; direct muscle stimulation and even a brief stretch of muscle produced a similar effect. Following this silent period there was a remarkable tendency of synchronization of action potentials (rebounds).

Even in the not directly stimulated synergic muscles this phenomenon of silence could be detected. During the silent period of the flexor muscles antagonistic muscles sometimes revealed reciprocal activity.

According to the brief latency of 20 msec it is assumed, that the silent period following voluntary activation is caused by recurrent (Renshaw) inhibition in de-afferented patients.

The possibility of ephaptic stimulation after deafferentiation is discussed.

Schrifttum

- Bronk, D. W., J. Physiol. **117** (1952): 431 — Buchthal, F. u. A. Madsen, J. EEG a. Clin. Neurophysiol. **2** (1950): 425 — Buchthal, F., Chr. Guld and P. Rosenfalck, Acta physiol. Scand. **35** (1955), 2: 174 — Eccles, I. C., R. M. Eccles and A. Lundberg, J. Physiol. **42** (1958): 275 — Fulton, J. F., Muscular contraction and the reflex control of movement. Baltimore 1926 — Granit, R., J. Neurophysiol. **13** (1950): 351 — Granit, R., J. E. Pascoe and G. Steg., J. Physiol. **138** (1957): 381 — Granit, R., O. Pompeiano and B. Waltmann, J. Physiol. **147** (1959): 399 — Hansen, K. u. P. Hoffmann, Zschr. Biol. **75** (1922): 293 — Hoffmann, P., Zschr. Biol. **68** (1918): 351 — ders., Reflex und Wille. Freib. Univers.Reden, Heft 24. Freiburg 1956 — ders., Dtsch. Zschr. Nervenhk. **180** (1959): 84 — Hufschmidt, H.-J., Zschr. Biol. **111** (1959), 1: 75 — Struppler, A. u. E. Schenck, Kongreß d. Gesellschaft Dtsch. Neurol. Psych., Hamburg 1955 — dies., Fortschr. Neurol. **26** (1958): 421 — Wagner, R., Über die Zusammenarbeit der Antagonisten bei der Willkürbewegung. I. Mitteilung Zschr. Biol. **83** (1925): 60; II. Mitteilung ebda. **83** (1925): 120; Arbeitsdiagramme bei der Willkürbewegung. I. Mitteilung Zschr. Biol. **86** (1927): 367; II. Mitteilung ebda. **86** (1927): 397 — Wilson, V. J., W. H. Talbot and F. P. Y. Diecke, Nature **183** (1959): 824.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Über Regelung von Muskelkraft und Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung

Zugleich eine historische Bemerkung

V. Mitteilung*

Von R. Wagner

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 27. Februar 1960

Die Anpassung der Muskelkraft an die Kräfte der Umwelt bei der Willkürbewegung läßt sich nur soweit verstehen, als man den Ablauf der Umweltskräfte und gleichzeitig auch den Ablauf der Muskelkräfte kennt und damit in die Lage versetzt wird, diese Kräfte miteinander vergleichen zu können. Für irgend eine beliebige Bewegung ist in jedem Zeitmoment die Muskelkraft P im Gleichgewicht mit den Trägheits-, Reibungs- und elastischen Kräften, die sich der Bewegung widersetzen, entsprechend der Grundgleichung der Dynamik:

$$P = M \frac{d^2 x}{dt^2} + K \frac{dx}{dt} + E x$$

Gestaltet man die physikalischen Bedingungen für eine einfache Bewegung (z. B. einer Hin- und Herbewegung des Unterarmes) derart, daß der erste Summand obiger Gleichung so groß wird, daß der zweite und dritte Summand dagegen vernachlässigbar klein werden, dann erfährt man bei einer Hin- und Herbewegung den Kraftablauf und das Zusammenspiel antagonistischer Muskeln für den dynamischen Grenzfall alleiniger Trägheitskräfte. Man hat hierbei gefunden, daß die Bewegungskurve der Extremität bei rhythmisch wiederholter Hin- und Herbewegung innerhalb der Meßfehler den zeitlichen Ablauf einer Sinuskurve zeigt¹. Der Bewegungsablauf war also innerhalb der Beobachtungsfehler derselbe, den die träge (auf die Muskelansatzstellen reduzierte) Masse des Armes hätte zeigen müssen, wenn sie zwischen Federn hin- und hergeschwungen worden wäre. Auch spätere Beobachter, wie z. B. K. Wach-

* Die vorhergehenden Arbeiten sind: I. Mitteilung, Zschr. Biol. 83 (1925): 59—93 — II. Mitteilung, Zschr. Biol. 83 (1925): 120—144 — III. Mitteilung, Zschr. Biol. 86 (1927): 367—396 — IV. Mitteilung, Zschr. Biol. 86 (1927): 397—426.

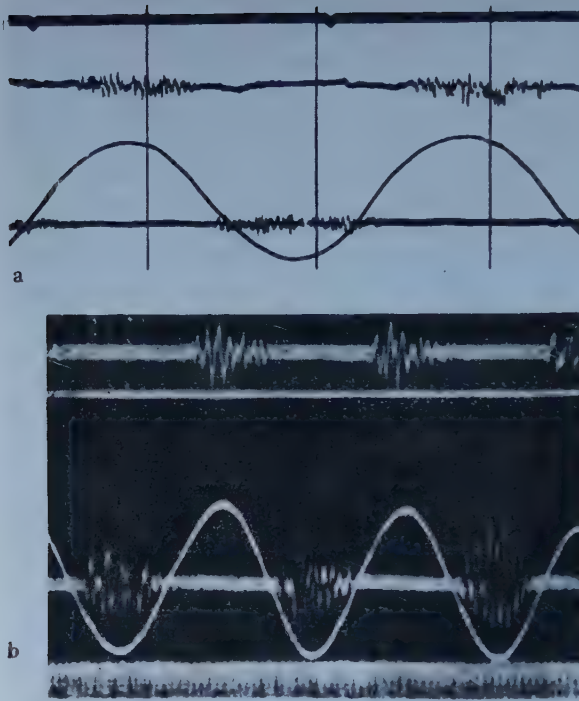


Abb. 1. Bewegungskurven und Aktionsströme antagonistischer Muskeln beim Vorherrschen von Trägheitskräften. Kurve a (R. Wagner) Periodendauer 1,15 sec.; Kurve b (K. Wachholder) Periodendauer 0,296 sec.

holder², haben denselben Bewegungsablauf und dieselbe Art des Zusammenspiels antagonistischer Muskeln gefunden.

Wenn die Bewegungskurve, so wie seinerzeit gezeigt und beschrieben, eine reine Sinuskurve ist, ergibt sich für das physikalische Verhalten jener Direktionskräfte, welche die träge Masse hin- und herbewegen, der zwingende Schluß, daß die Kraft der Muskeln mit ihrer Dehnung in linearer Proportionalität zunimmt. Die Muskelkräfte verhalten sich also gleichartig, wie Federn sich verhalten würden, wenn $\frac{1}{L}$ bei diesen Federn klein wäre (wobei L die Länge der Feder bedeutet). Nur in diesem Falle gilt das Hook'sche Proportionalitätsgesetz, wonach $\frac{1}{L}$ konstant ist. Von vorneherein gibt es zwei experimentelle Möglichkeiten zu beweisen, daß die Muskelkraft linear mit der Muskeldehnung zunimmt. Erstens durch eine dynamische Untersuchung, so wie oben beschrieben, wenn man antagonistische Muskeln eine träge Masse hin- und herschwingen läßt. Je angenäherter die Bewegungskurve eine Sinuskurve ist, desto angenäherter gilt, daß $\frac{1}{L}$ konstant ist. Würde $\frac{1}{L}$ mit der Muskeldehnung zunehmen, so wie das für eine Feder zutrifft, bei deren Dehnung $\frac{1}{L}$ groß

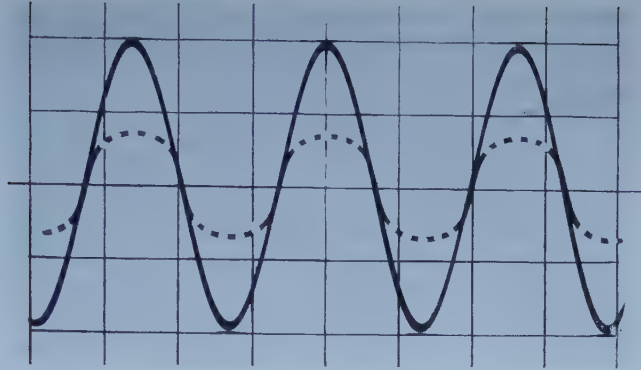


Abb. 2.

ist, dann würde eine Entstellung des sinusförmigen Verlaufes der Bewegungskurve eintreten müssen, derart, daß die Kurve gegen ihre Gipfel und Täler zu abgeflachter verläuft, als es dem Sinus-Verlauf entspricht, wie dies die schematische Abbildung 2 zeigt (gestrichelte Kurve).

Mit dem Nachweis, daß die Bewegungskurve (im Grenzfall alleiniger Wirksamkeit von Trägheitskräften) einen sinusförmigen Verlauf zeigt, ist also mit einem dynamischen Verfahren physikalisch bereits erschöpfend bewiesen, daß die Kraft des Muskels linear mit seiner Dehnung wächst. Der Nachweis dieses Verhaltens hat seinerzeit (1925—1927) den Anlaß gegeben zu den weiteren Untersuchungen, über die in ihrer Beziehung zu jüngeren Arbeiten im Folgenden berichtet wird. Außer dieser dynamischen Methode, die Beziehung zwischen Kraft und Dehnung zu untersuchen, gibt es noch ein angenähert statisches Verfahren, derart, daß der Muskel (in Verbindung mit dem Zentralnervensystem) um bekannte Längen gedehnt und sein Kraftzuwachs gemessen wird. Dieses Verfahren wurde in jüngster Zeit von R. Granit³ sehr erfolgreich in Anwendung gebracht. Es hat sich dasselbe Resultat ergeben, das sich seinerzeit mit der dynamischen Methode ergab, nämlich daß eine lineare Beziehung besteht zwischen Muskelkraft und Muskeldehnung. Während aber für einen elastischen Körper, wenn $\frac{1}{L}$ klein ist, diese lineare Beziehung zwischen Kraft und Länge nichts Besonderes bietet, war sie schon seinerzeit für den willkürlich innervierten Muskel etwas höchst Auffälliges, denn bei den untersuchten Willkürbewegungen war $\frac{1}{L}$ durchaus nicht klein. Aus dem elastischen Verhalten des Muskels* konnte diese Linearität nicht dem Verständnis näher gebracht werden und dieses Verhalten war nur zu begreifen aus den Innervierungsvorgängen des Muskels bei der Willkürbewegung**.

* Vergleiche den Verlauf der Ruhedehnungskurve eines Muskels.

** Ein Unterschied zwischen dem dynamischen und statischen Verfahren besteht insofern, als bei dem ersten die Zustandsänderung eine Rolle spielt, während im Grenzfall rein statischer Untersuchung der Differentialquotient $\frac{d}{dt}$ die Größe 0 annimmt.

Aus der Tatsache, daß solche Bewegungskurve beim Praevalieren von Trägheitskräften in größter Annäherung eine Sinuskurve ist und der Ablauf der Muskelkraft gleichartig wie in einer Feder erfolgt, wenn ΔL nach L klein ist, ergab sich also schon seinerzeit der logisch zwingende Schluß, daß die Skelettmuskeln bei ihrer aktiven Kraftentwicklung durch elastische Organe gesteuert werden müssen. Von vorneherein kamen hierfür Muskelspindeln und Golgiorgane gleichermaßen in Betracht und auf Grund der damaligen Kenntnisse und Versuche konnte der Einfluß beider nicht gegeneinander abgegrenzt werden. Theoretische Betrachtungen ergaben aber bereits damals⁴ Folgendes: „Es sind sowohl in der Sehne als auch im Muskel Endorgane vorhanden. Von vornherein ist anzunehmen, daß die Endorgane in der Sehne unter anderen mechanischen Bedingungen arbeiten wie die Endorgane im Muskel. Es ist wahrscheinlich, daß deshalb den Endorganen in der Sehne eine andere funktionelle Bedeutung zukommt als den Muskelendorganen. Die Endorgane in der Sehne erfahren bei einer Muskeldehnung nur sehr geringe Längenänderung, sie arbeiten unter isometrischen Bedingungen und erfahren praktisch nur Spannungsänderung. Die Endorgane im Muskel hingegen erleiden bei Muskeldehnung bevorzugt Längenänderungen; wieweit damit Spannungsänderungen verbunden sind, entzieht sich einer Beurteilung“. Diese seinerzeit (1927) erstmals gemachte Annahme einer verschiedenen Funktion von Muskelspindeln und Golgiorganen ist unterdessen allgemein angenommen worden. Die Golgi-Organen sind Fühler für Spannung und Spannungsänderung, die Muskelspindeln Fühler für Dehnung und Dehnungsänderung. Wie die Afferenzen aus den Spindeln von Dehnung und Dehnungsänderung abhängen, hat *Matthews*⁵ (1931) zuerst gezeigt. Seine minutiösen Versuche haben a posteriori für die Muskelspindeln das bestätigt, was aus den früheren Untersuchungen über Willkürbewegungen (unter eindeutig definierten mechanischen Bedingungen) a priori geschlossen werden konnte und schon oben erwähnt wurde. Der adaequate Reiz ist demnach abhängig von der absoluten Länge L und von der Längenänderung $\frac{\Delta L}{L}$. Der Experimentierkunst *Matthews* ist es weiterhin gelungen, eine wichtige zusätzliche Beobachtung über die Spindelfunktion zu machen, da es ihm möglich war, eine einzelne Spindel aus den kleinen Zehenmuskeln des Frosches in ihren Afferenzen isoliert zu beobachten. Bei geringgradiger Muskeldehnung schickte die Spindel (mit nur geringer Adaption) dauernd Impulse nach zentral. Wurde der Muskel aber zur Kontraktion gebracht, dann hörte die Spindel zu feuern auf. Ihre Entdehnung durch parallelgeschaltete, nachbarlich sich kontrahierende Fasern stoppte wahrscheinlich den vorher wirksamen, durch Dehnung bedingten adaequaten mechanischen Reiz ab.

Daß Afferenzen aus dem Muskel über die Motoneurone des Rückenmarks einen Einfluß auf die Efferenzen und damit auf die Stärke der Muskelinnervierung haben, wurde erstmals nahegelegt durch die bekannten Beobachtungen von *C. S. Sherrington*⁶. Er konnte die Ent-

hirnungsstarre nach Durchschneiden der Hinterwurzeln aufheben. Für den Einfluß der Afferenzen auf die Innervierung antagonistischer Muskeln haben weiterhin außer *Sherrington*⁷ besonders noch *W. Trendelenburg*⁸ maßgebliche Beiträge geliefert. *W. Trendelenburg* hat an verschiedenen Säugetieren und Vögeln Hinterwurzeldurchschneidungen durchgeführt und den Bewegungsablauf sowie die Automatie der Bewegung vor und nach Hinterwurzeldurchschneidung eingehend studiert. Es haben sich dabei grundsätzliche Erkenntnisse über den Einfluß der Hinterwurzeln auf die Automatie der Flug- und Hüpfbewegung beim Vogel ergeben. Nicht nur der historischen Vollständigkeit halber, sondern auch um den ganzen Fragenkomplex in seiner Entwicklung bis zum heutigen Stand verstehen zu können, kann man die Ergebnisse der Arbeiten *W. Trendelenburgs* nicht außer Acht lassen.

Was die z. B. von *H. F. Brune*, *E. Schenck* und *H. Voss*⁹ erwähnte „Beeinflussung der spinalen motorischen Zentren durch Antriebe aus der Peripherie“ betrifft, so war der Stand der Erkenntnis lange vor den Arbeiten von *Leksell*, *Hunt*, *Kuffler* und *Granit* bereits folgender: „Unter Verwertung der Untersuchungsergebnisse von *P. Hoffmann* haben die eigenen Beobachtungen bei der Willkürbewegung schließlich zu der Auffassung geführt, daß der Eigenreflexapparat sich so verhält, als ob die Vorderhornzellen über elastische Endorgane in sich rückgekoppelt wären“¹⁰. Schon 1925 wurde erkannt, daß die Muskelkontraktion bei der Willkürbewegung über Zustandsänderungen sensibler Endorgane im Muskel und deren Afferenzen auf die Vorderhornganglienzellen selbst zurückwirkt und daß von dort aus die Muskelkontraktion selbst wieder beeinflußt wurde. Es wurde damals wörtlich gesagt: „Man könnte einen derartigen Mechanismus, wie er hier vorzuliegen scheint, am ehesten mit einer Rückkoppelung der Vorderhornzellen vergleichen. Diese Rückkoppelung ist dann mit der Spannung der sensiblen Endkörper veränderlich.“ Mit dieser aus experimentellen Beobachtungen bei der Willkürbewegung gewonnenen Erkenntnis wurde erstmals die Reflexlehre verlassen und an ihre Stelle das in sich geschlossene Rückkoppelungssystem gesetzt. Die Reflexlehre befaßte sich mit diesen Vorgängen nur am aufgeschnittenen Rückkoppelungskreis und zog die Rückwirkung des Systems auf sich selbst nicht in Betracht. Vom Standpunkt heute gültiger regeltheoretischer Betrachtungen war der Reflexapparat nur eine offene Informationskette. Das System mit Rückkoppelung stellte aber eine in sich zum Kreis geschlossene Kausalkette dar und Vorgänge in diesem System wurden hierdurch zur Voraussetzung ihrer selbst. Dies ist ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Reflexlehre. Logischerweise ergab sich daraus: „Da nun die Tätigkeit der Vorderhornzellen auch reflektorisch statthaben kann, wenn die Spannung im Muskel absinkt (negative Eigenreflexe *Paul Hoffmanns*), so kann unter Annahme dieser Rückkoppelung die ganze Bewegung durch eine solche Einrichtung durchgeführt werden, ohne daß höhere Zentren in Anspruch

genommen werden“*. Die Automatie der Bewegung durch einen „Servo-Mechanismus“ wurde hiermit bereits erstmals beschrieben. Daß solches System als „Servo-Mechanismus“ funktioniert, ist also nicht erst eine Erkenntnis aus dem Jahre 1951¹¹, wie *H. F. Brune*, *E. Schenck* und *H. Voss* dies anzunehmen scheinen, sondern wurde schon 1927 klar erkannt. Es stand allerdings der Name „Servo-Mechanismus“ noch nicht zur Verfügung, da die Regeltechnik damals noch in ihren ersten Anfängen stand und dieser Name von den Regeltechnikern erst viel später geprägt wurde. Die Beschreibung eines Regelkreises wurde aber bereits damals eindeutig gegeben, nachdem die Rückkoppelung dieser Systeme erkannt und in Betracht gezogen wurde.

Auch die Grenzen der Automatie wurden für diesen Mechanismus bereits früher schon aufgezeigt. Würde es sich bei dieser Hin- und Herbewegung um einen Vorgang völlig ohne Reibungskräfte handeln, wäre also der dynamische Grenzfall alleiniger Trägheitskräfte vollkommen erreicht, dann würde die Amplitude der Bewegung auch bei beliebig häufiger Hin- und Herbewegung keine Verminderung erfahren. Der Dehnungsreiz auf die Spindeln bliebe für beliebig viele Hin- und Herbewegungen unverändert, die Afferenzen blieben stets dieselben und auch der „reflektorische“ Ablauf der Muskelkräfte würde sich von einer Bewegungsperiode zur nächsten nicht ändern. Es wäre eine ungedämpfte Schwingung. Wie früher gesagt wurde: „Bei völligem Fehlen von Reibungskräften erreichen also die Vorderhornzellen nie jenen stationären Zustand, auf den ihre reflektorische Tätigkeit abzielen scheint, den Zustand eines Minimums proprioceptiver Erregung. Im Falle völliger Dämpfungslosigkeit schaffen sie selbst immer die Voraussetzung ihrer Erregung von der Peripherie.“ (Zschr. Biol. 86 [1927]: 410.) Dieser Grenzfall kann aber praktisch natürlich nie realisiert werden, da stets mehr oder weniger große Reibungskräfte wirksam sind. Ein Teil der von den Muskeln erzeugten mechanischen Energie wird so auf dem Umweg über Wärme zerstreut. Die Schwingungsbewegung hat deshalb ein Dekrement. In dem Maße aber, als die Amplitude durch Reibung abnimmt, nimmt auch in jeder Phase die Spindeldehnung ab und damit auch γ -Afferenzen, α -Efferenzen und Muskelkraft. Sich völlig selbst überlassen, müßte das Rückkoppelungssystem dekrementiert ausschlagen und zur Ruhe kommen. Mit dem Stillstand der Bewegung wäre dann auch jenes Minimum von Erregungsimpulsen im Regelkreis erreicht, dem die Tätigkeit aller biologischer Regler zustrebt. Wo solche Bewegung mit unverminderter Amplitude aufrecht erhalten werden soll, sind also noch zusätzliche Impulse nötig, die nicht als Afferenzen aus der Peripherie kommen und die Motoneurone zusätzlich aktivieren können. Diese Impulse müssen wo anders herkommen, also wohl im Sinne „zentraler Impulse“ von übergeordneter Stelle des Zentralnervensystems. An Hand von Arbeitsdia-

* Diese Annahme einer durch solchen Regelmechanismus bedingten Automatie galt zuerst nur für den früher beschriebenen dynamischen Grenzfall der alleinigen Wirkung von Trägheitskräften bei der Willkürbewegung.

grammen — wobei Trägheits- und Reibungskräfte gleichzeitig während der Bewegung wirksam waren, wurde dies seinerzeit diskutiert. Die damaligen Schlüsse gelten unverändert auch heute.

Weitere Erkenntnisse für die Einregulierung der Muskelkraft bei der Willkürbewegung und für die Anpassung der Muskelkraft an die Umweltskräfte ergaben sich weiterhin 1927 aus Bewegungskurven, Muskelaktionsströmen und Arbeitsdiagrammen bei der Willkürbewegung. Es wurde ein besonderer Apparat für die Kraft-Steuerung unserer Muskeln auf Grund dieser Versuche angenommen: „Bei der großen Empfindlichkeit der Endorgane kann es aus Gründen zentraler Innervierung überhaupt nicht zu einer merklichen Steigerung der Muskelkraft kommen, ohne daß der Schwellenwert der Endorgane überschritten wird. Es wird daher eine Kraftvermehrung im Muskel in der Hauptsache so zu erklären sein, daß die proprioceptiven Impulse die Muskelkraft vergrößern, wie ich glaube durch Parallelschalten im gleichen Querschnitt gelegener Elemente.“ Es ergab sich weiter: „Über die verschiedene Wirkung peripherer und zentraler Impulse auf die Vorderhornzellen¹²“: „Beim intakten Bewegungsapparat verursachen also wahrscheinlich Impulse, welche von der Peripherie aus die Vorderhornzellen treffen, in der Hauptsache eine Kraftänderung des Muskels und die Impulse, welche die Vorderhornzellen von zentral aus treffen, verursachen wahrscheinlich hauptsächlich eine Längenänderung des Muskels.“ „Es muß hierbei die Frage offengelassen werden, wieweit die proprioceptiven Impulse aus den Muskelendorganen* den Vorderhornzellen bei einer isotonischen Muskelverkürzung Erregungen liefern und wieweit diese Impulse für den Erregungszustand der Vorderhornzellen Anlaß geben. Wie früher ausgeführt wurde, sind die Muskelendorgane wegen ihres histologischen Aufbaues und infolge ihrer Lage im Muskel selbst weniger geeignet, auf Spannungsänderung mit Erregung zu reagieren. Bei der Dehnung des Muskels fällt der reflektorische Anspannungserfolg um so schwächer aus, je geringer die Anfangsspannung des Muskels ist, obwohl die Zustandsänderung der Muskelendorgane umso größer ist, je weniger der Muskel von vornherein gespannt, also je stärker er von der Außenkraft gedehnt wird. Wahrscheinlich dürften die Muskelendorgane mit der Längeneinstellung und der Geschwindigkeitssteuerung der Skelettmuskeln in Beziehung stehen.“

Aus den damaligen Versuchen (1925—1927) ergab sich also erstens, daß man den Apparat der Krafteinstellung unserer Muskeln bei der Willkürbewegung nicht vom Standpunkt der Reflexlehre als aufgeschnittenen Wirkungskreis, sondern als einen in sich durch Rückkoppelung geschlossenen Wirkungskreis betrachten müsse, wie solches für Regel-Mechanismen zutrifft. Dieser Regel-Mechanismus (Servo-Mechanismus), wie er damals angenommen werden mußte, sollte bewirken, daß automatisch durch Affe-

* Gemeint sind mit diesem Namen eindeutig die Muskelspindeln.

renzen aus dem Muskel (die als Folge seiner Willkürinnervierung vom ersten motor. Neuron her im Muskel selbst entstanden) seine Kraft eingeregelt wurde, so wie es die Umweltskräfte nötig machten. Die Anpassung der Muskelkraft an die Umweltskräfte wurde damals derart erklärt, daß durch die sekundär auftretenden Afferenzen aus dem Muskel selbst Motoneurone in Mittätigkeit gesetzt wurden, welche parallel zu einander geschaltete (auf demselben Muskelquerschnitt) gelegene Muskelfasern in Aktion versetzten. Die Querschnittsbeherrschung des Muskels — und damit die Einstellung der Muskelkraft sei demnach hauptsächlich eine Angelegenheit der Afferenzen aus dem Muskel selbst. Reicht z. B. die Kraft der bereits tätigen Muskelfasern nicht aus, dann kommen ihnen durch die Afferenzen parallelgeschaltete Fasern zu Hilfe. Folgen, die sich aus solchem Regel-Mechanismus der Muskelkraft für die Organisation des Zentralnervensystems ergaben, wurden seinerzeit auch bereits erkannt und wie folgt beschrieben: „Nebenbei soll noch bemerkt werden, daß durch eine Schaltungsleistung, welche im Rückenmarksquerschnitt in der Weise vor sich geht, daß von dort aus die Muskelkraft selbständig geregelt* werden kann (und so die Impulse von übergeordneten Zentren nur auf Geschwindigkeit und Hubhöhe Einfluß nehmen müssen) eine Ersparung von sonst nötigen langen Rückenmarksbahnen erzielt wird“¹³. Aus dem Bisherigen ergibt sich also eindeutig, daß schon damals (1927) die Annahme gemacht wurde, nicht alle Motoneuronen eines Muskels bekommen von oben her — also von höherer Stelle des Zentralnervensystems — ihren Antrieb, sondern nur ein Teil der Motoneurone. Ein großer Teil der Motoneurone wird in einem geschlossenen Regelkreis (nach Art eines Servo-Mechanismus) sekundär in Mittätigkeit versetzt und zwar aus Rezeptoren, die im Muskel selbst vorhanden sind. Die so sekundär als Mitläufer von der Peripherie her nach Art eines recruitments (*Sherrington*) mobilisierten Motoneurone betätigen Muskelfasern, die auf demselben Muskelquerschnitt liegend die Kraftentwicklung des Muskels beherrschen. Wenn wir eine Bewegung ausführen wollen, ohne die Kräfte der Umwelt von vornherein zu kennen, besorgt dieser Servo-Mechanismus automatisch durch Zuschaltung parallelgeschalteter, in demselben Muskelquerschnitt liegender Fasern die Anpassung der Muskelkraft an die uns unbekannten Umweltskräfte. Besonders bei nicht geübten, etwa erstmaligen Willkürbewegungen ist diese Lenkung der Muskelkraft von der Peripherie her durch Afferenzen nötig, da im zentralen Bewegungsplan unserer motorischen Sphäre (beziehungsweise in der Bewegungsschablone) noch keine Erfahrungen über die aufzuwendende Kraft von früher her enthalten sein können, weil diese Muskeltätigkeit ein neues erstmaliges Ereignis und Erlebnis darstellt.

Nötig scheint es noch darauf hinzuweisen, wie seinerzeit die verschiedene Wirkung zentraler und peripherer Impulse auf die Vorderhorn-ganglienzellen erklärt wurde¹⁴: „Diese verschiedene Wirkung der Im-

* Der heute gebrauchte Ausdruck in der Regel-Technik heißt nicht „selbständig geregelt“, sondern „selbsttätig geregelt“.

pulse auf die Vorderhornzellen, die scheinbar nur von der Richtung abhängt, aus welcher Impulse einlaufen, ist aus den Fähigkeiten einer Vorderhornzelle unter allgemein nervenphysiologischen Gesichtspunkten nicht ausreichend zu erklären. Man müßte denn annehmen, daß in derselben Vorderhornzelle qualitativ verschiedene Erregungen zustandekommen können. Diese Annahme ist nicht notwendig und sie wird durch Analogien erfahrungsmäßig nicht gestützt. Wenn je nach der Richtung, aus der die Erregung einläuft, in Bezug auf die Muskelinnervierung ein verschiedener Effekt zustandekommt, so werden die Gründe hierfür in der Hauptsache im Zusammenspiel der Zellindividuen zu suchen sein. Mögen auch die Zellen gegeneinander verglichen ganz gleichartig sein und mag nur die Intensität der Erregung, aber nicht die Qualität der Erregung im Zellindividuum sich ändern, im Verbande des Ganzen kommt jeder Zelle dennoch als Funktion ihres Ortes eine spezifische motorische Energie zu. Wenn zwei Ganglienzellen gleichzeitig in Tätigkeit sind, die nebeneinanderliegende Muskelemente versorgen, so bedeutet dies vermehrte Muskelkraft. Wenn zwei Ganglienzellen gleichzeitig tätig sind, die hintereinander in verschiedenen Querschnitten gelegene Muskelfasern innervieren, so bedeutet dies eine größere Muskelverkürzung. Was für die Leistungen der Zellgesellschaft als qualitativer Unterschied in Erscheinung tritt, bedeutet im Hinblick auf das Zellindividuum nur einen topographisch faßbaren Unterschied. Diese Betrachtungen würden zum Gesetz der spezifischen Sinnesenergien überleiten und sie sollen hier nicht weiter verfolgt werden.“ Heute pflegt man zu sagen, das „Innervierungsmuster“ ist verschieden, je nach der Richtung, aus der die Impulse bei den Motoneuronen einlaufen.

Zum Studium der Wirkung afferenter Spindelentladungen auf die Motoneurone wurden in jüngerer Zeit statt adäquater mechanischer Reize chemische Reize auf die Spindeln in Anwendung gebracht. Z. B. konnten mit Succinylcholin massierte Spindelafferenzen erzeugt werden, die über den Wettstreit der Wirkung zentraler und peripherer Impulse auf die Vorderhornganglienzellen neue Erkenntnisse brachten. Durch die (als wahrscheinlich angenommene) spezifische Reizwirkung des Succinylcholin nur auf die Spindeln, wurden die afferenten Impulse aus ihnen derart stark gemacht, daß ihr Einfluß für das Erregungsmuster der Motoneurone der beherrschende war und der Erregungspegel durch supraspinale Impulse in den Hintergrund trat. Man konnte so wahrscheinlich einen Grenzfall der möglichen Erregungsmuster erzeugen, jenen der beim Praevalidieren der Spindelafferenzen erreicht wird (*H.-D. Henatsch* und *F. J. Schulte*¹⁵). Das Gegenstück hierzu wäre der Grenzfall, wo alle Afferenzen abgeschaltet sind und nur supraspinale Impulse das Erregungsmuster der Motoneurone beherrschen. Auch dies wurde in jüngsten Untersuchungen von *A. Struppler*¹⁶ eindrucksvoll gezeigt, der von deafferenzierten Armmuskeln beim Menschen ableiten konnte. Zwischen diesen beiden Grenzfällen spielt sich das normale physiologische Geschehen ab, wobei Informations-Signale über wechselnde mechanische Zustandsgrößen im

Muskel durch Spindelafterenzen wechselnder Stärke übermittelt werden. In den obigen Grenzfällen ist der Informationsinhalt der Afferenzen 0. Bei den wilden Spindelentladungen durch Succinylcholin liegt keine Informations-Signalgebung über mechanische Zustandsänderungen vor. Ein Maximum möglicher Afferenzen wäre zu vergleichen mit einem Telefon, aus dem nur lautes Geräusch dringt, dessen Störpegel alle Informations-Signale zudeckt. Bei Deafferenzierung ist der Telefondraht durchgeschnitten und deshalb keine Information erhältlich. Das physiologische Geschehen liegt also zwischen diesen beiden Grenzfällen, für die das Erregungsmuster der Motoneurone zu kennen zweifellos sehr aufschlußreich ist. Nur die überaus feine Abstufbarkeit der Afferenzen, je nach dem mechanischen Zustand des Muskels, macht physiologischerweise den Wert dieser Informationen erst aus und gibt die Voraussetzung, daß der Apparat jene Aufgabe erfüllt, derentwegen er wahrscheinlich vorhanden ist, nämlich die Anpassung der Muskelkraft an die Umweltskräfte. Wo die Afferenzen ganz weggefallen sind, wie in den Versuchen von A. Struppler, bleibt nur mehr ein völlig ungeordnetes wildes Durcheinander der Entladung von Motoneuronen über. Die Wahrung des Prinzipes des kleinsten Energieaufwandes bei der Muskelleistung, wie sie sonst durch die Afferenzen gewährleistet ist, scheint hier nicht mehr möglich zu sein. Schließlich geht aus den Versuchen A. Strupplers eindrucksvoll hervor, in welchem hohem Ausmaß die Motoneurone durch supraspinale Impulse erreichbar sind, wenn die gewöhnlichen Afferenzen wegfallen.

Was den Entladungsmodus der Motoneurone betrifft, so können kurzdauernde und langdauernde Entladungen auftreten. Die ersteren werden heute als „phasische“, die letzteren als „tonische“ Antworten der Motoneurone bezeichnet. Da Bewegungs- und Haltefunktionen unserer Skelettmuskeln fließend ineinander übergehen, dürfte es schwierig sein zu sagen, wo das „Phasische“ aufhört und wo das „Tonische“ anfängt. Eine schematisierende künstliche Unterteilung, welche die Dauer der Entladungssalven als Kriterium für ein qualitativ verschiedenes Verhalten der Motoneurone benützt, scheint in unscharfer Grenze höchstens quantitative Unterschiede der Entladungsbereitschaft anzudeuten, mögen auch noch weitere Unterschiede zwischen Motoneuronen, die zu kurzdauernden und solchen, die zu längerdauernden Entladungen neigen, gefunden worden sein. Wenn „phasische“ Motoneurone auf ein Niveau höherer Erregbarkeit gehoben werden, sei es durch vermehrten Zufluß peripherer oder zentraler Antriebe, sei es durch Substanzen, welche Synapsenwiderstände herabsetzen, z. B. Strychnin usw., so werden sie zu längerdauernden Entladungen neigen, wo sie sonst nur kurzer Entladungen fähig waren. Außerdem kann man, wenn eine längerdauernde Muskelkontraktion deshalb zustandekommt, weil der Muskel von einer langdauernden efferenten Salve getroffen wird, den Zustand, in dem er sich dann befindet, höchstens als einen „tetanischen“ Kontraktionszustand, aber nicht als „tonischen“ Kontraktionszustand bezeichnen. Der in den letzten 50 Jahren gewonnene Begriff für das Wort „Tonus“ trifft für diesen Tätigkeitszustand des

Muskels nicht zu. Ob eine Muskelfaser auf einen Reiz oder auf Nervenimpulse, die sie treffen, tonisch oder nicht tonisch reagiert, hängt in der Hauptsache von dem kontraktile Verhalten der Muskelfaser ab. Aus obigen Gründen wird der Unterschied zwischen „phasisch“ und „tonisch“ für die Willkürbetätigung unserer Skelettmuskeln in der vorliegenden Mitteilung nicht gemacht. Während Niederschrift dieser Arbeit erschien das Ergebnis von Untersuchungen der „Wandelbarkeit des tonisch-phasischen Reaktionstyps einzelner Extensor-Motoneurone bei Variation ihrer Antriebe“ von H.-D. Henatsch, F. J. Schulte und G. Busch¹⁷, welches die obige Meinung maßgeblich stützt.

Die alten Untersuchungen, die z. B. in der Arbeit von H. F. Brune, E. Schenck und H. Voss sowie auch in den Arbeiten anderer jüngerer Autoren nicht erwähnt werden, beinhalten also bereits eine Reihe wesentlicher, auch heute noch aktueller Feststellungen. Da sie ganz in Vergessenheit geraten zu sein scheinen, sollen sie in der folgenden Übersicht (nach 33 Jahren) nochmals zusammengefaßt werden, auch auf die Gefahr hin, daß die Redundanz der vorliegenden Information hierdurch größer wird:

1. Bei Überwiegen der Trägheitskräfte wird die Skelettmuskelkraft derart gesteuert, daß sich die Muskeln wie elastische Federn verhalten.

2. Dieses Verhalten wird auf Afferenzen aus elastischen Endorganen zurückgeführt, welche die Motoneurone derart in Tätigkeit setzen, daß mit zunehmender Muskeldehnung eine immer größer werdende Zahl im gleichen Querschnitt liegender Muskelfasern in Aktion versetzt wird. Hierdurch nimmt die Kraft des Gesamtmuskels in großer Annäherung so zu, wie die Kraft einer Feder, bei der die Längenänderung klein ist im Vergleich zur Federlänge.

3. Da nicht nur die Afferenzen aus den elastischen Endorganen im Muskel auf die Vorderhornanglienzellen, sondern diese auf den Muskel durch ihre Efferenzen wieder zurückwirken, kommt ein in sich geschlossener Rückkoppelungskreis zustande und zwar deshalb, weil die entwickelte Muskelkraft ihrerseits wieder den mechanischen Zustand der sensiblen Endorgane beeinflußt. Mit dieser Aussage (die nur auf Grund einer Analyse von Willkürbewegungen unter eindeutig definierten dynamischen Bedingungen gemacht werden konnte) wurde der Vorgang nicht mehr als Reflex betrachtet, sondern als das Geschehen in einem geschlossenen Regelkreis mit den sich in einer geschlossenen Kausalkette ergebenden Konsequenzen*.

4. Wenn es für die „Regelung“ eines Vorganges zutreffend ist, daß (im Gegensatz zur „Steuerung“) ein Befehl (Efferenz) zustandekommt unter Verwertung des Ergebnisses eines bereits früher erfolgten Befehles (Affferenz), so trifft solches für die Einstellung der Muskelkraft zu, wie seiner-

* Daß diese damals grundsätzlich neue Erkenntnis sich auf eine große Zahl anderer im Organismus tätiger Mechanismen hat anwenden lassen, wie später in zahlreichen Arbeiten gezeigt wurde, kann hier nur nebenbei erwähnt werden.

zeit bereits gezeigt wurde. Die Kontrolle des peripheren mechanischen Vorganges durch Fühler und Afferenzen ist bestimmend für die zeitlich späteren Efferenzen.

5. Es wurde zwischen der Wirkung zentraler und peripherer Impulse auf die Motoneuronen des Rückenmarks unterschieden. Es konnte aus den damaligen Versuchen bereits wahrscheinlich gemacht werden, daß Impulse von übergeordneter Stelle des Zentralnervensystems nur einen Teil (Teil I) der Motoneurone eines Muskels in Tätigkeit versetzen. Ein anderer Teil der Motoneurone (Teil II) wird durch den Regel-Mechanismus der Muskelkraft, durch Afferenzen aus sensiblen Endorganen im Muskel selbst in Mittätigkeit versetzt. Dies geschieht in dem Ausmaß, als die beim Ablauf einer Willkürbewegung auftretenden Kräfte aus der Umwelt eine Anpassung der Muskelkraft an diese Umweltskräfte nötig machen. Wenn man für Teil I den heute üblichen Ausdruck γ -Motoneurone und für Teil II den heute gebrauchten Ausdruck α -Motoneurone setzt, unterscheidet sich die damalige Meinung von der heutigen — wenn überhaupt — so doch nur sehr wenig.

6. Daß beim Intendieren einer Willkürbewegung der Teil I der Motoneurone zuerst — also zeitlich früher — seine Impulse von übergeordneter zentralnervöser Stelle erhält als der Teil II, der auf Afferenzen aus der Peripherie warten muß, ist implicite in den obigen Vorstellungen bereits enthalten. Nur wenn eine Bewegung primär nicht durch den Willen oder von sonstiger höherer Stelle des Zentralnervensystems aus zustandekommt, sondern primär durch Umweltskräfte hervorgerufen und dem Organismus aufgezwungen wird, liegt ein Fall vor, wo die α -Motoneurone (Teil II) zeitlich vor den γ -Motoneuronen (Teil I) ihre Impulse bekommen*. Dann handelt es sich um eine „Fremderregung“ des Systems und nicht um eine „Eigenregung“, wie seinerzeit gesagt wurde. Die Annahme, „daß bei der Mehrzahl der motorischen Akte die Gamma-Aktivität führt und erst auf dem Umweg über den Eigenreflexbogen die spinalen Motoneurone in Gang gesetzt werden (Servo-Mechanismus)“, wie *H. F. Brune*, *E. Schenck* und *H. Voss* zum Ausdruck bringen, ist also viel älter als von den Autoren angenommen wird und wurde bereits 1927 gemacht. Allerdings gab es damals noch nicht die Namen γ - und α -Motoneurone, sondern es wurde zwischen zentralen und peripheren Impulsen auf die Vorderhornganglienzellen unterschieden und auf deren verschiedene Wirkung für die Muskeltätigkeit bei der Willkürbewegung aufmerksam gemacht. In der Sache ist aber zwischen der damaligen und heutigen Erkenntnis kein grundsätzlicher Unterschied. Daß der Nachschub und auch die Abschaltung von kraftvermehrenden, im Querschnitt parallelgeschalteten Muskelfasern durch Afferenzen aus dem Muskel diskontinuierlich, also schubweise erfolgt (Recruitment nach *Sherrington*) wurde seinerzeit auch bereits gezeigt und in Diagrammen zur Anschauung gebracht¹⁸.

* Vergleiche hierzu die Tabelle, welche die bei Willkürbewegung tatsächlich vorkommenden Arten der Muskeltätigkeit erschöpfend beinhaltet. Beschreibung im Text. *Zschr. Biol.* 83 (1925): 82.

Muskelphysiologisch ist noch hervorzuheben: „Jedenfalls deutet auch dieser Vorgang darauf hin, daß im Muskel die Neigung besteht, die Verkürzung des Einzelelementes unter dem Einfluß zentraler Impulse auf die Vorderhornzellen möglichst isotonisch zu gestalten und eine Mehrbelastung des Elementes auf eine größere Zahl von Elementen abzuwälzen. Es ist bemerkenswert, daß gerade der Sehnenreflexapparat, der primär wahrscheinlich eine Änderung der Muskelkraft verursacht, eine Voraussetzung geben kann für die Möglichkeit isotonischer Verkürzung des einzelnen Muskelelementes.“

Nach einer mehr als dreißigjährigen Entwicklung der Regeltechnik ist nun noch die Frage aufzuwerfen, ob der seinerzeit (1925—1927) entdeckte und beschriebene Regel-Mechanismus für unsere Muskelkraft bei der Willkürbewegung auch heute noch jener Begriffsfassung entspricht, die für einen Servo-Mechanismus gilt. In der heutigen Regel-Technik werden nach W. Oppelt¹⁹⁾ folgende Kennzeichen für einen Regel-Mechanismus gefordert:

1. Die einzelnen Bauglieder bilden einen geschlossenen Wirkungskreislauf, den Regelkreis.

2. Die einzelnen Bauglieder sind gerichtete Glieder. Sie geben einen Regelbefehl nur in einer Richtung weiter.

3. Beim Durchlaufen des Regelkreises kehrt sich der Wirkungssinn um, so daß ein gegebener Anstoß an seinem Ausgangspunkt mit negativem Vorzeichen wieder ankommt.

4. Die Bauglieder des Regelkreises sind dauernd betriebsbereit.

Alle 4 Voraussetzungen wurden bereits seinerzeit für die Einregelung der Muskelkraft als bestehend angenommen und als Voraussetzung betrachtet, davon sprechen zu können, daß die Muskelkraft durch eine „Schaltungsleistung“ des Rückenmarks „selbständig geregelt“ wird.

1. Über die Reflexlehre hinausgehend wurde eine Rückkoppelung und damit ein in sich geschlossener Wirkungskreis, ein Regelkreis, angenommen.

2. Es war und ist eine allgemeine Annahme, daß Erregungen durch die Hinterwurzeln hinein und durch die Vorderwurzeln herausfließen können, aber nie umgekehrt. Die Synapsen lassen die Erregung nur in einer einzigen Richtung hindurch, so daß ein Regelbefehl nur in einer Richtung weitergegeben wird.

3. Daß der Wirkungssinn nach Art einer Gegenkoppelung (negatives feedback) sich umkehrt, wenn ein Anstoß zur Erregung führt und diese den Kreis durchläuft, ergibt sich eindeutig aus der damaligen Annahme, daß der Mechanismus stets ein Minimum proprioceptiver Erregung herzustellen versucht, wenn eine Störkraft eingewirkt hat. Daß die Intensität der Signale im Regelkreis durch die besondere mechanische Koppelung von Efferenzen mit Afferenzen im Muskel der Größe 0 zustrebt, be-

inhaltet die Tatsache des Vorzeichenwechsels. Die erregende Wirkung der Störkraft wird vermindert und schließlich völlig aufgehoben.

4. Daß die Bauglieder des Regelkreises stets betriebsbereit sind, wobei Messung und Verstellung der Betriebsgröße (Muskelfaser) fortlaufend erfolgt, entspricht gleichfalls den alten Beobachtungen und Annahmen. Daß dabei die Regelung wegen der Gültigkeit des Alles- oder Nichts-gesetzes (für die einzelne Muskelfaser) in kleinsten Stufen, also unstetig erfolgt, beeinträchtigt dieses vierte Kennzeichen nicht. Auch ein stufenweise verstellender Regler ist ein Servo-Mechanismus.

Es war also ein „biologischer Regler“ erschöpfend beschrieben (1927), ein Servo-Mechanismus, wie er durch N. Wiener²⁰ in seiner Lehre von der Cybernetik (1948) besondere Bedeutung erlangt hat. Nach demselben Prinzip der Regelung wurden später noch untereinander sehr verschiedene Lebensvorgänge unserem Verstehen nähergebracht. Die Selbstkontrolle durch Rückkoppelung scheint ein Urprinzip des Lebens zu sein.

Wie schon erwähnt, war es ein großer Fortschritt, als Matthews (1933) die sensiblen Endorgane in Frosch- und Säugetiermuskeln bei mechanisch-adequater Reizung und elektrischer Registrierung der Aktionsströme ihrer afferenten Fasern beobachten konnte. Nach ihm hören die „blütendoldenartigen“ Endigungen (A_1 -Rezeptoren), die durch passive Dehnung des Muskels gereizt werden, sich zu entladen auf, wenn der Muskel sich aktiv kontrahiert. Durch die aktive Verkürzung parallelgeschalteter Fasern erfolgt wahrscheinlich eine Entdehnung der A_1 -Rezeptoren und der vorher wirksame Dehnungsreiz kommt in Wegfall. Schnelle passive Dehnung des Muskels kann die Entladungsfrequenz bis zu mehreren 100 pro sec (bis 500) steigern. Die „annulo-spiraligen“ Endigungen (A_2 -Rezeptoren) sollen sich nach Matthews ähnlich verhalten wie die A_1 -Rezeptoren, nur mit dem Unterschied, daß bei supra-maximaler indirekter Muskelreizung die Entladungsfrequenz zunimmt. Man erklärt sich dies bekanntlich aus der Kontraktion der Muskelfasern, die innerhalb der Spindel-Fasern gelegen sind. Dieser Effekt wäre also hervorgerufen durch Reizung der γ -Fasern. Über die B-Rezeptoren, welche wahrscheinlich den Golgi-Organen entsprechen, die seinerzeit als reine Spannungsmeldeorgane betrachtet wurden (1927)²¹, hat Matthews experimentell in Erfahrung gebracht, daß die Frequenz ihrer Afferenzen annähernd proportional dem Logarithmus der Spannung ist. Mc. Couch²² hat die überaus wichtige Feststellung gemacht, daß die Afferenzen aus diesen Spannungsmeldern eine hemmende Wirkung auf die Motoneurone des Rückenmarks entfalten. Auf ihre Bedeutung bei der Willkürbewegung wird nächstens an anderer Stelle noch zurückgekommen werden.

Ein weiterer maßgeblicher Fortschritt wurde im Institut von Granit durch L. Leksell²³ 1945 erzielt, als es ihm gelang, durch Reizung der dünnen motorischen γ -Fasern, welche nur jene Muskelfasern innervieren, die Spindeln enthalten, aus diesen Spindeln kommende Afferenzen zu beobachten. Dabei ergab sich, daß durch Kontraktion der intrafusalen

Muskulatur bei Reizung der γ -Fasern nicht nur Reize (wahrscheinlich mechanische Reize) auf die Spindeln zu erzielen sind, die Spindelafferenzen zur Folge haben, sondern daß sogar, wie weiterhin *Hunt* und *Kuffler*²⁴ 1951 gezeigt haben, die Reizwirkung bei Kontraktion der intrafusalen Muskulatur auf die Spindeln so mächtig sein kann, daß diese Afferenzen auch dann noch bestehen bleiben, wenn die parallelgeschalteten α -Motoneurone in Aktion treten und durch mechanische Entdehnung der Spindelfasern den mechanischen Reiz vermindern oder weitgehend beseitigen.

Wenn man diese neueren Erkenntnisse versucht, mit den älteren Aussagen (über die oben berichtet wurde) in Einklang zu bringen, so ist vor allem festzustellen, daß kein Widerspruch zu den alten Untersuchungen im Verlaufe von 33 Jahren aufgetreten ist. Im Gegenteil bestätigen die neuen zusätzlich gewonnenen Erkenntnisse weitgehend die früheren Aussagen und ergänzen sie in wichtigen Punkten. Wenn man heute zur Annahme neigt, daß bei der Willkürinnervierung zuerst die γ -Motoneurone ihre Impulse von übergeordneter motorischer Stelle des Zentralnervensystems bekommen und dies dann über Kontraktion intrafusaler Fasern zur mechanischen Reizung sensibler Endorgane und zu Spindelafferenzen führt, so sind hierdurch Einzelheiten jenes Mechanismus dem Verständnis nähergebracht worden, der früher bereits als bestehend angenommen wurde. Es wurde seinerzeit gesagt, daß nur ein Teil der Motoneuronen des Rückenmarks von oben her (also von übergeordneter Stelle des Zentralnervensystems) seine Impulse erhält, ein anderer Teil (der die Querschnittsbeherrschung und damit die Muskelkraft regelt) bekommt seine erregenden Impulse sekundär aus dem Muskel durch die Hinterwurzeln. Dieser zweite Teil entspricht unverkennbar dem Teil, den man heute α -Motoneurone nennt. Daß dieser zweite Teilapparat zusammen mit den γ -Afferenzen die Leistungen eines Regelmechanismus zeigt, ist aber heute wie damals die Meinung.

Aus den Versuchen von *B. H. C. Matthews* und *L. Leksell*, die früher erwähnt wurden, hat sich aber auch ergeben, wie vielleicht die Afferenzen aus den Spindeln zustandekommen, welche α -Motoneurone rekrutieren. Daß bei Spindeldehnung (z. B. als Folge einer Muskeldehnung durch Umweltkräfte) Afferenzen auftreten, hat *Matthews* direkt gezeigt. Er schreibt sie den A_1 -Rezeptoren zu. Die Mobilisierung der α -Motoneurone durch diese Afferenzen und der Succurs der Muskelfasern dieser α -Motoneurone macht die Dehnung der Spindelfasern durch zusätzliche Kräfte mehr oder weniger wieder rückgängig, hebt also die Spindelafferenzen damit auf und bringt schließlich auch die α -Motoneurone wieder zum Schweigen*. Dieser Rückkoppelungskreis, der durch die mechanische Wirkung einer Parallelschaltung der α -Muskelfasern zu den γ -Muskelfasern in sich geschlossen ist, zeigt die für jeden Regler typische Erscheinung der Gegenkoppelung. Es liegt hier eine mechanische Gegenkoppelung vor.

* Vergleiche hierzu die Darstellung von *E. v. Holstin* „Die Naturwissenschaften“ 37 (1950): 471 u. 472.

Ein Impuls kommt mit entgegengesetztem Vorzeichen wieder an die Stelle des Kreises zurück, von der er ausgegangen ist. Hier hat dies zur Folge, daß ein Leistungszuwachs im lebenden System (hervorgerufen durch die den Muskel dehnende Umweltskraft) wenn möglich wieder rückgängig gemacht und beseitigt wird. Daß dieser Rückkoppelungsmechanismus — wenn auch die mechanischen und erregungsphysiologischen Einzelheiten vor der Entdeckung *Matthews* nicht bekannt waren — dem Zwecke dient, einen durch Umweltskräfte im Muskel hervorgerufenen Leistungszuwachs wieder zu beseitigen, wurde aber auch 1927 für den Gesamtmuskel bereits erkannt, wenn gesagt wurde: „Da die Tätigkeit der Vorderhornanglienzellen so lange steigt, als Spannungszunahme in den Endorganen vorhanden ist, so hat dieser Apparat die Fähigkeit, die Muskeltätigkeit immer jenem stationären Zustand entgegenzuführen, bei welchem Spannungsänderungen in den Endorganen aufhören.“ Das Prinzip dieser Gegenkoppelung, wie es dann später durch die Versuche von *Matthews* an der Einzelspindel seine Bestätigung fand, hat hier bereits eine Beschreibung gefunden: „Dem nervösen Geschehen durch diese Einstellung auf eine Minimum der Selbsterregung entspricht also mechanisch die Einstellung auf ein Gleichgewicht der Kräfte, auf ein Gleichgewicht von Muskelkraft und äußerer Gegenkraft.“²⁵ Durch die Versuche von *Matthews* wurde im Mikrobereich der Einzelspindel direkt bestätigt, was für den Makrobereich des damals untersuchten Gesamtmuskels bereits ausgesagt werden konnte*.

Es soll nun noch versucht werden, die so wichtigen, im Institut von *R. Granit* durchgeführten Experimente von *L. Leksell* (die früher schon erwähnt wurden) unter den Gesichtspunkten zu betrachten, die sich aus der seinerzeitigen dynamisch-mechanischen Analyse von Willkürbewegungen ergeben haben. Reizt man so wie *Leksell* die motorischen γ -Nervenfasern und bringt damit die intrafusale Muskulatur der Spindelfasern zur Kontraktion, so kommen bekanntlich Spindelafferenzen zustande. Darüber hinaus aber zeigte sich in Versuchen von *C. C. Hunt* und *S. W. Kuffler* sowie auch bereits in Beobachtungen von *S. W. Kuffler*, *C. C. Hunt* und *J. P. Quilliam*²⁶, daß durch Reizung dieser γ -Fasern ein derart mächtiger Spindelreiz gesetzt werden kann, daß die Spindelentladung auch dann nicht mehr aufhört und zur Ruhe kommt, wenn sekundär durch die α -Motoneurone und durch Massenkonztraktion parallelgeschalteter Muskelfasern alle Voraussetzungen erfüllt zu sein scheinen, die Spindelfasern zu entlasten, zu entdehnen und ihnen den mechanischen Reiz wieder wegzunehmen. Daß sonst das Eingreifen der α -Fasern die Spindelentladung bei „Fremderregung“ wieder aufheben kann, wurde wie bereits erwähnt, von *Matthews* gezeigt. Es entspricht dies ganz der

* Der physikalisch nicht ganz unmißverständliche Ausdruck „Gleichgewicht“ bedeutet, daß durch Zunahme der aktiven Muskelkraft die weitere Muskeldehnung zum Stillstand gebracht wird, wie bei einer Federwaage, die nach Belastung das Gleichgewicht erreicht.

Funktion eines Regelkreises, der die Wirkung einer Umwelts-Störkraft wieder beseitigt. Wenn bei Kontraktion der intrafusalen Fasern die Spindelentladung aber weitergeht, trotzdem die parallelgeschalteten α -Fasern die Spindelfasern entdehnen, dann könnte man dies mit *Matthews* auf das Verhalten der A_2 -Rezeptoren, der annulo-spiraligen Nervenendorgane zurückführen, für die von ihm gezeigt wurde, daß während aktiver Muskelkontraktion (z. B. ausgelöst durch einen maximalen oder supra-maximalen Reiz) die Entladung weitergeht oder sogar noch anwächst. Wie man sich den mechanischen Wirkungsmechanismus — und nur um einen solchen kann es sich unter normalen Verhältnissen handeln — vorstellen soll und wie Längen- und Kraftänderung intrafusaler Fasern zum adaequaten mechanischen Reiz für die Spindeln werden, scheint auch bis heute noch schwierig zu durchschauen. *Matthews* neigte zu der Auffassung, daß durch die Wirkung der intrafusalen γ -innervierten Muskulatur das annulo-spiralige Endorgan, das bei schlaffer intrafusaler Muskulatur den anderen Muskelfasern parallelgeschaltet ist, in einen mechanischen Zustand versetzt wird, der einer Hintereinanderschaltung entspricht. Was hier mechanisch in der Wechselwirkung intrafusaler Fasern und Spindeln tatsächlich vor sich geht, dürfte nicht leicht zu entscheiden sein, denn schließlich handelt es sich ja um ein hochdifferenziertes Endorgan, auf das nur schwer übersehbare Kräfte der eigenen Muskelfaser und auch Kräfte der Nachbarmuskelfasern wirken. Die Differenz dieser Kräfte dürfte wahrscheinlich von wichtiger Bedeutung für die Größe des adaequaten mechanischen Spindelreizes sein. Es kann auch nicht ganz außer Betracht gelassen werden, daß eine Dickenänderung der Spindel für die Reizgebung mit im Spiele ist, worauf früher schon einmal hingewiesen wurde*.

Wie der Kräfteübertragungs-Mechanismus auf die Spindeln aber auch sein mag, die γ -Afferenzen scheinen zu bewirken, daß nach Art des 1927 beschriebenen Servo-Mechanismus Kräfte-Differenzen und als deren Folge Dehnungsdifferenzen zwischen γ - und α -innervierten Muskelfasern auf die Mobilisierung der α -Motoneurone sich auswirken. Wo aber solche auftreten, werden sie durch den Regelmechanismus wieder beseitigt und die Differenz auf 0 kompensiert. Die einfachste Annahme, welche die Wirkung intrafusaler Muskulatur auf die Spindeln verständlich werden läßt, ist die, daß die intrafusalen Fasern auf die Spindeln derart wirken, als ob sie mit ihnen in Hintereinanderschaltung sich befänden. In diesem Fall machen die intrafusalen Fasern einfach eine Spindeldehnung und setzen den mechanischen Reiz für Afferenzen und deren oben beschriebene Folgen. Wo dies wahrscheinlich zutrifft, kann eine Spindeldehnung also aus

* „Ob die Zustandsänderung, die die Muskelendorgane erleiden, wenn der Muskel seine Länge ändert, durch die Längenänderung oder durch die Dickenänderung der Muskelfaser zustandekommt, erscheint dabei nebensächlich.“ Vgl. Zschr. Biol. 86 (1927): 399.

zweierlei Gründen auftreten, erstens (Fall 1) durch Umweltskräfte, welche die Spindeln dehnen („Fremderregung“), zweitens (Fall 2) durch Impulse der γ -Fasern und Kontraktion der intrafusalen Muskulatur, welche die Spindeln dehnt („Eigenerregung“). Zwischen diesen beiden Grenzfällen wurde bereits früher schon unterschieden, wenn von „Fremderregungen und Eigenerregungen im Kreis der Vorderhornzellen“ gesprochen wurde. Unter „Fremderregung“ (Fall 1) wurden solche verstanden, bei denen primär durch Umweltskräfte die Endorgane gereizt wurden und dies sekundär zur Mobilisierung von Motoneuronen und Zunahme der Zahl tätiger, im Muskelquerschnitt parallel geschalteter Fasern führte. Von „Eigenerregungen“ (Fall 2) wurde dann gesprochen, wenn primär unter dem Einfluß der früher beschriebenen „zentralen Impulse“ — also von höherer Stelle des Zentralnervensystems — ein Teil der Motoneurone Impulse bekam. Reicht die Kraft dieser willkürlich in Gang gesetzten Motoneurone nicht aus, um gegen die Umweltskräfte die Bewegung durchzuführen und zu erzwingen, dann wurden durch den Regel-Mechanismus der Muskelkraft auf dem Muskelquerschnitt parallelgeschaltete Muskelfasern zugeschaltet und in Mittätigkeit versetzt, solange, bis die Kraft des Kollektivs der Muskelfasern groß genug war, um die von höherer, zentralnervöser Stelle inaugurierte Bewegung zur Durchführung zu bringen. In diesem Zusammenhang mit „Eigenerregung“ und „Fremderregung“ läßt sich auch verständlich machen, warum die γ -Fasern dünn und langsam leitend, die α -Fasern dick und schnell leitend sind. Die γ -Fasern leiten die Erregung mit 20—44 m/sec, die α -Fasern mit 60—100 m/sec, wie sich aus Arbeiten von J. Erlanger und H. S. Gasser²⁷ sowie aus L. Leksells Arbeit entnehmen läßt. Wenn wir von uns aus willkürlich eine Bewegung in Gang setzen, kommt es kaum darauf an, ob der Zeitpunkt des Beginnes der Muskelaktion Bruchteile von Sekunden früher oder später liegt. Treten aber Kräfte der Umwelt auf, die unsere Skelettmuskeln zerren, dann kommt es auf die kurze Laufzeit des Kraftreglers sehr wohl an, wenn Schaden vermieden werden soll oder wie seinerzeit gesagt wurde: „Der Muskel erfährt durch die Außenkräfte eine passive Dehnung, eine Spannungszunahme gegen den Willen. Er würde gedehnt werden, wie jeder elastische Körper mit einer Geschwindigkeit und auf eine Länge, die nicht er beherrscht, sondern die Umwelt. Zum Unterschied von den übrigen Arten der Muskelbeanspruchung steht hier für die Reaktion des Muskels auf die Außenkräfte keine beliebige Zeit zur Verfügung. Sonst könnte die Bewegung ein Ende finden, welches der Absicht des Individuums nicht entspricht. Es scheint notwendig, daß für diesen Muskelakt eine Einrichtung im Organismus getroffen ist, welche rascher eingreift, als sonst auf Vorgänge reagiert wird und welche außerdem vom Bewußtsein und der Enge des Bewußtseins unabhängig arbeiten kann“²⁸. Die Störkräfte der Umwelt machen also eine möglichst kurze Laufzeit im Kraftregler notwendig, wenn die Gegenmaßnahme nicht zu spät kommen soll. Die schnell leitenden α -Fasern sind also von der Natur dort eingesetzt, wo von der feindlichen Umwelt her Eile not tut.

Heute gewinnt die Meinung immer mehr Oberhand, daß alle Willkürbewegungen nur dadurch zustandekommen, weil der Fall 2 vorliegt. Die γ -Nervenfasern setzen die intrafusale Muskulatur in Tätigkeit, diese reizt die Spindeln durch Dehnung und dies führt sekundär zur Aktivierung der Mitläufer, der kraftvermehrenden α -Fasern. Mit den seinerzeitigen Vorstellungen steht solche Meinung in bemerkenswerter Übereinstimmung, wie sich aus folgendem ergibt: „Wird ein Muskel primär dadurch erregt, daß die Vorderhornzelle von übergeordneter Stelle aus in Tätigkeit versetzt wird, und fehlen die äußeren Gegenkräfte, die sich einer Muskelverkürzung widersetzen, so tritt kein Kräftepotential auf beiden Seiten der Endorgane auf. Die Muskelkontraktion erfolgt unter dem Einfluß übergeordneter Zentren allein von vornherein isotonisch, und intendiert wird nur eine Längenänderung des Muskels — eine Lageänderung der Extremität. Mit dem Auftreten äußerer Gegenkräfte, die sich der primär isotonischen Muskelverkürzung widersetzen, erfolgt die Verkürzung der tätigen Muskelemente natürlich nicht mehr isotonisch, denn diese werden jetzt den äußeren Gegenkräften entsprechend stärker belastet. Aber mit dem Auftreten äußerer Gegenkräfte und der hiermit verbundenen größeren Belastung der tätigen Muskelemente erfolgt sofort zwangsläufig Spannungsänderung der Endorgane und jetzt treffen die Vorderhornzellen außer von zentral auch noch Impulse aus der Peripherie. Mit dem Eintreffen dieser Impulse ändert sich aber die Muskelkraft in Richtung jenes Gleichgewichtes von Muskelkraft und äußerer Gegenkraft, bei welchem weitere Spannungsänderung in den Endorganen aufhört und der Zustand eines Minimums proprioceptiver Erregung wieder hergestellt ist. Ist dieser Zustand erreicht, dann kann weiterhin unter dem Einfluß von zentralen Impulsen allein die Muskelverkürzung wieder isotonisch verlaufen, soferne die äußeren Gegenkräfte gleichbleiben. Dies sind wahrscheinlich die Gegebenheiten beim Intendieren dieser Bewegungen“*. Wenn die primär von oben her (z. B. vom ersten motorischen Neuron her) in Erregung versetzten Motoneurone jene sind, die heute als γ -Motoneurone bezeichnet werden, dann kann man die seinerzeitige Vorstellung, wie und warum hierdurch das Kollektiv der Muskelfasern beim Intendieren von Bewegungen in Aktion mitversetzt wird, weitgehend für die jetzigen Vorstellungen übernehmen. In den neueren Arbeiten werden auch bereits im Sinne eines Regelungs-Vorganges der Muskelkraft die afferenten Spindelimpulse als „Eingangsgröße“, die registrierte Muskelspannung als „Ausgangsgröße“ bezeichnet (R. Granit²⁹). Über die Beziehung von γ -Efferenzen und Afferenzen sowie über die Wechselwirkung zwischen γ - und α -Motoneuronen haben R. Granit³⁰ und seine Mitarbeiter wesentliche Erkenntnisse gefördert. Granit hat auch versucht, jene supraspinalen Impuls-Quellen in Erfahrung zu bringen, aus denen die γ -Motoneurone ihren Antrieb bekommen.

* Vgl. das Kapitel 2 „Die Verhältnisse beim Intendieren einer Bewegung“. Zschr. Biol. 86 (1927): 414.

Es muß aber jetzt noch eine andere Seite dieser Problematik von γ - und α -Fasern behandelt werden, die nicht weniger wichtig erscheint als die bisherige, welche die Regelung der Muskelkraft betrifft, da sie gleichfalls für die Willkürbewegung von maßgeblicher Bedeutung ist. Auch wird hierbei die Art des Zusammenspiels von γ - und α -Motoneuronen noch von einer anderen Seite her beleuchtet*.

Würden z. B. beim Praevalieren von Trägheitskräften, etwa bei rhythmischer Hin- und Herbewegung des Unterarms im Ellenbogengelenk, die Muskelkräfte durch elastisch-dehnbare Organe gesteuert, deren elastische Eigenschaften unveränderlich festgelegt sind, dann könnten wir eine solche Pendelbewegung stets nur mit ein und derselben Geschwindigkeit durchführen. Ist nach dem Intendieren solcher Pendelbewegung die Rhythmik einmal in Gang gekommen, dann bleibt der mechanische, durch die Trägheitskräfte hervorgerufene Dehnungsreiz auf die Spindeln (also $\frac{\Delta L}{\Delta t}$) stets gleich groß. Die träge, auf die Muskelansatzstellen reduzierte Masse der Extremität ist unveränderlich. Sind die elastischen Gebilde, welche die Zu- und Abschaltung der α -Motoneurone regeln, ebenfalls unveränderlich, dann könnte stets nur dieselbe Frequenz der Bewegung resultieren. Es wäre eine Art Eigenfrequenz der Extremität, die durch die Konstanten dieses Regel-Mechanismus ein- für allemal konstant festgelegt wäre. Beim Rückenmarkshund, bei dem supraspinale Impulse fehlen, trifft dies zu, wie der bekannte Zeitmarkierreflex (*A. Freusberg*) zeigt. Das rückgekoppelte System müßte von sich aus an dieser Frequenz starr festhalten und Kräfte aus der Umwelt, welche diese Frequenz ändern wollten, würden in ihrer Wirkung als Störkräfte herauskompensiert. Die Eigenfrequenz dieses Systems wäre in 2π Sekunden $\sqrt{\frac{E}{M}}$ wobei E die durch elastische Organe gesteuerte Muskelkraft und M die auf die Muskelansatzstellen reduzierte träge Masse des Systems wäre. Da wir aber dieselbe Pendelbewegung innerhalb weiter Grenzen mit sehr verschiedener Geschwindigkeit ausführen können, wobei aber, wie sich aus früheren Arbeiten von *R. Wagner* und *K. Wachholder* ergibt**, das Zusammenspiel der Antagonisten grundsätzlich gleichartig bleibt, kann man sich dieses Phänomen per exclusionem nur so erklären, daß die Empfindlichkeit der Fühler dieses Reglers — also die der Muskelspindeln — vom Zentralnervensystem her verändert werden kann. Werden durch efferente γ -Impulse die intrafusalen Muskelfasern stärker innerviert, den Spindeln damit eine stärkere Spannung und damit größere Vordehnung gegeben, so bedeutet dies eine Erhöhung ihrer Empfindlichkeit gegenüber dem sonst unveränderten mechanischen Reiz. Dies trifft dann zu, wenn mit zunehmender Spindellänge (bei Dehnung derselben durch intrafusale Fasern) die Wirkung von $\frac{\Delta L}{\Delta t}$ als Reiz umso

* Über dieses Thema wurde auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft 1959 (Bad Nauheim) in einer längeren Diskussion von *R. Wagner* zu dem Vortrag von *R. Granit* berichtet.

** Vgl. Abb. 1 dieser Mitteilung.

größer wird, je größer die absolute Spindellänge ist. Der Reiz müßte also bei gleich schneller Dehnung mit zunehmendem L der Spindel nicht linear ansteigen, sondern in einer gegen die Abszisse konvexen Kurve. Daß dies zutrifft, ist physikalisch betrachtet wahrscheinlich. Schließlich bedeutet der adäquate Reiz für die Spindeln, daß mechanische Umweltskräfte auf die Spindeln Arbeit leisten. Mechanische Arbeit auf die Spindeln wird in Erregungsenergie umgesetzt. Diese Arbeit aber ist Kraft \times Weg, hier also Kraft \times Dehnung. Wenn die Spindel sich wie die meisten elastischen Körper verhält, steht zu erwarten, daß sie nicht dem Hookschen Proportionalitätsgesetz gehorcht, sondern daß ihre Gegenspannung mit zunehmender Dehnung ansteigt. Die Arbeitsleistung auf die Spindel wird also auch bei gleichbleibendem $\frac{dL}{dt}$ mit zunehmender Spindellänge L zunehmen müssen. Ist es aber die mechanische Energie, die in Erregungsenergie transformiert wird, so muß die Erregung der Spindel bei gleichbleibendem $\frac{dL}{dt}$ umso größer werden, je weiter ihre Dehnung bereits fortgeschritten ist. Der Regler muß jetzt bei vorgedehnter Spindel grundsätzlich gleichartig wie vorher funktionieren, er ist nur auf einen anderen (in diesem Fall höheren) Sollwert eingestellt worden und hält diesen nun ebenso gegen Störungen fest, wie er vorher den niedrigen Sollwert festgehalten hat. Dieselbe Hin- und Herbewegung wie vorher findet statt, jedoch sie findet schneller statt als vorher. Auch dies ist aber wieder eine „geregelte“ Bewegung, deren Ablauf gegen Störkräfte vom Regler aufrecht erhalten wird. Es scheint hier genau dasselbe zu geschehen, was der Techniker in solchem Fall machen würde, wenn er den Sollwert verstellen müßte. Er verstellt bei sonst gleichbleibendem Mechanismus die Fühlerempfindlichkeit, er verlagert den Meßbereich des Fühlers und hierdurch verstellt er den Sollwert. Hier bei den Spindeln wird die „Vordrehnung“ zur Folge haben, daß die Frequenz afferenter Impulssalven vergrößert wird, eine größere Zahl α -Motoneurone in Mitaktion versetzt werden und die Zahl auf dem Muskelquerschnitt parallelgeschalteter tätiger Fasern zunimmt. Die hierdurch vergrößerte Muskelkraft gibt dann erst die physikalische Voraussetzung, daß bei gleicher (auf die Muskelansatzstellen reduzierter) Masse der Extremität die gleiche Pendelbewegung schneller, also mit höherer Frequenz abläuft. Die Frequenz des Pendelns (in 2π Sekunden) müßte sich wie \sqrt{E} ändern.

So betrachtet dienen die Spindeln mit ihren intrafusalen Fasern besonders der Geschwindigkeitsregelung unserer Willkürbewegung, wie dies schon früher angenommen wurde (R. Wagner, 1954³¹). Daß die Spindeln als Kontrollorgane für die Bewegungsgeschwindigkeit praedestiniert sind, ergibt sich aus ihrer Empfindlichkeit für Dehnungsänderungen. Nicht nur die absolute Länge L , auch die Längenänderung mit der Zeit ($\frac{dL}{dt}$) bestimmt die Frequenz ihrer Entladung, wie Matthews direkt gezeigt hat. Vom Standpunkt der Regelbetrachtung dieser Vorgänge ist hier zu bemerken, daß eine $\frac{dL}{dt}$ -Empfindlichkeit allein wahrscheinlich nicht genügen würde, um die Bewegung zu regeln. Mit dem Differentialquotienten

allein läßt sich nicht regeln. Es kann dieser zwar zur Regelung mitbenützt werden, was unter Umständen die dynamische Stabilität des Reglers vergrößert und den Regler besonders geeignet macht, den Anfängen einer Störung entgegenzuwirken. Maßgeblich ist, daß das Meßwerk — hier die Spindeln — auch die absolute Abweichung des Istwertes vom Sollwert meldet, daß also abgesehen von der Dehnungsänderung die absolute Länge der Spindeln als Eingangsgröße des Reglers in Betracht kommt. In der Sprache der Techniker ausgedrückt, muß verlangt werden, daß nicht nur ein *D*-Verhalten, sondern vor allem auch ein *P*-Verhalten für dieses Spindelmeßwerk vorliegt. Daß die absolute Länge — unabhängig von der Dehnungsänderung — gleichfalls die Entladungsfrequenz afferenter Spindelimpulse beherrscht, was für die Funktion des Systems als Regler eine wichtige Voraussetzung ist, hat gleichfalls *Matthews* direkt gezeigt, wie früher schon erwähnt wurde. Hierbei ist es von besonderem Interesse, daß in Abhängigkeit von der Spindellänge *L* die Spindeln nur eine sehr geringe Adaptation zeigen, wie sich nach *Matthews* ergeben hat. Nur durch diese geringe Adaptation ist es möglich, daß die absolute Länge über längere Zeit unverfälscht vom Meßwerk kontrolliert werden kann und so das regeltheoretisch geforderte *P*-Verhalten möglich gemacht wird.

Besonders eindrucksvoll erscheint die Funktion der Spindeln als Fühler, beziehungsweise Kontrollorgane eines Geschwindigkeits-Reglers in dem Fall, wo wir Bewegungen mit konstanter Geschwindigkeit auszuführen bestrebt sind. Bekanntlich ist unser Bewegungsapparat hierzu von vornherein unfähig. Meistens infolge der geringen Dämpfung unserer bewegten Extremitäten spielt sich der Bewegungsvorgang nahe dem dynamischen Grenzfall alleiniger Trägheitskräfte ab. Fast stets handelt es sich um Beschleunigung und Abbremsung träger Massen*. Wo nun eine Bewegung mit möglichst konstanter Bewegungsgeschwindigkeit nötig wird, hilft sich der Organismus derart, daß er diese Bewegung in einzelne Beschleunigungs- und Bremsphasen zerlegt. Hierdurch schwankt die Geschwindigkeit der Bewegung um eine mittlere konstante willkürlich eingestellte Bewegungsgeschwindigkeit hin und her. Mit Hilfe der Aufschrift von Aktionsströmen antagonistischer Muskeln sowie auch durch Aufschrift von Bewegungskurven wurde dies seinerzeit von *R. Wagner*³², *K. Wachholder*³³ und besonders von *G. Lehmann*³⁴ untersucht und gezeigt. Die wichtigste auch heute noch sehr aktuelle Analyse dieser Periodizität antagonistischer Muskeln verdanken wir *G. Lehmann*. Danach wird bei Bewegungen, die wir mit konstanter Bewegungsgeschwindigkeit ausführen wollen, der Mittelwert der Geschwindigkeit zuerst überschritten infolge zu starker Tätigkeit des Agonisten, kurze Zeit später wird der Mittel-

* Der Eigenreflexapparat wurde deshalb seinerzeit (1925) hauptsächlich als eine „Anpassung unseres Organismus an die Massenträgheit“ betrachtet und er dürfte für die Lebewesen aktuell geworden sein, als diese vom Wasser- zum Landleben übergegangen sind. Bei Fischen ist durch die Wasserreibung die Dämpfung der Bewegung viel größer. Nimmt man ihnen die Wasserreibung weg und bringt sie an Land, dann sind wenig gedämpfte zappelnde Schleuderbewegungen die bekannte Folge. Bei Seehunden ist es nicht anders.

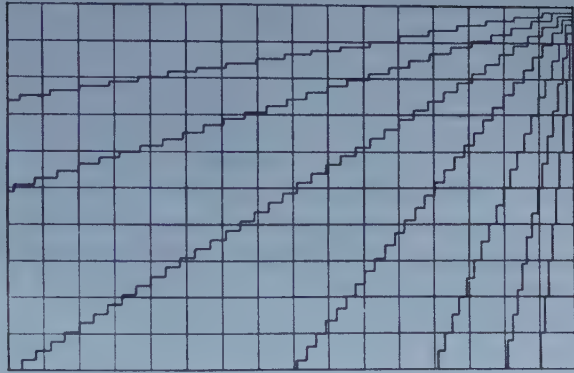


Abb. 3. Auflösung einer Bewegung mit gleichförmiger Geschwindigkeit in einzelnen Perioden (G. Lehmann) und Abhängigkeit der Periodendauer von der Winkelgeschwindigkeit. Abszisse = Zeit, Ordinate = Weg.

wert unterschritten durch zu starke Bremsung von seiten des Antagonisten. Die tatsächlich erzielte Bewegungsgeschwindigkeit pendelt also um den Mittelwert hin und her. Hier scheint ein Geschwindigkeits-Regler wirksam zu sein, dessen Unvollkommenheit aber noch deutlich „Regelschwankungen“ um einen Sollwert hervortreten läßt, dessen Größe willkürlich eingestellt werden kann. Es ist innerhalb gewisser Grenzen in unserem Belieben, die Bewegung schneller oder langsamer durchzuführen. *Lehmann* hat unter Benützung mechanisch-optischer Registrierung die Frequenz F der hierbei auftretenden Beschleunigungs- und Bremsperioden als Funktion der mittleren Bewegungsgeschwindigkeit festgestellt. Er fand hierbei, daß $F = k \sqrt{\omega}$ ist. Die mittlere Winkelgeschwindigkeit der Extremität ist ω , k ist eine Konstante. In der obigen Abbildung ist der Vorgang, um den es sich handelt, für verschiedene mittlere Bewegungsgeschwindigkeiten veranschaulicht und schematisch dargestellt.

Eine Analyse solcher Bewegungsvorgänge führt zu folgendem Resultat: Wird die Bewegung in Richtung des Agonisten beschleunigt und überschreitet sie den Sollwert der mittleren Geschwindigkeit (in Abb. 4 durch die gerade Linie dargestellt), dann wird der Agonist abgestoppt und der Antagonist eingeschaltet*. Die Bewegung wird hierdurch verlangsamt, so daß sie den Sollwert unterschreitet. Dies führt aber dazu, daß jetzt der Antagonist abgestoppt und der Agonist wieder stärker in Tätigkeit versetzt wird. Dieses Spiel alternierender Antagonistentätigkeit wiederholt sich von Periode zu Periode, solange die Bewegung von einer Grenzstellung zur anderen abläuft. Es muß eine Geschwindigkeitskontrolle im Spiele sein, sonst erscheint ein solcher Vorgang völlig unbegreiflich. Da die Muskelspindeln in besagter Weise auf Dehnungsänderung $\frac{\Delta L}{\Delta t}$

* Die hierbei auftretenden, alternierenden Aktionsströme antagonistischer Muskeln sind seinerzeit von *R. Wagner* und *K. Wachholder* gezeigt worden.

mit Erregung reagieren, sind sie Geschwindigkeitsfühler. Die Einstellung einer mittleren Bewegungsgeschwindigkeit scheint ein Regelvorgang zu sein. Wird diese infolge der geringen Dämpfung unserer Gliederbewegung durch Beschleunigung der trägen Masse vom Agonisten her größer, dann wird $\frac{\Delta L}{\Delta t}$, also ein adaequater mechanischer Reiz für die Spindeln größer und die afferenten Impulse müssen zunehmen. Bei Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes der Geschwindigkeitszunahme scheint dies dazu zu führen, daß im Agonisten α -Motoneurone abgeschaltet, im Antagonisten α -Motoneurone eingeschaltet beziehungsweise zugeschaltet werden. So erfolgt nun Geschwindigkeitsabnahme und schließlich die Unterschreitung der mittleren Geschwindigkeit. Wenn die Geschwindigkeitsabnahme den Schwellenwert überschreitet, kommt es wieder zur Abschaltung von α -Motoneuronen im Antagonisten und zur Zuschaltung solcher im Agonisten. Ob hierbei der zentrale Schaltvorgang von jenen Spindeln ausgeht, deren $\frac{\Delta L}{\Delta t}$ zu groß wird (Antagonist) oder jenen, deren $\frac{\Delta L}{\Delta t}$ in der jeweiligen Phase zu klein wird (Agonist), läßt sich aus bisherigen, in der Literatur vorhandenen Versuchen nicht sicher erkennen. Wahrscheinlicher ist es, daß jeweils die Spindeln, die schneller gedehnt werden, α -Motoneurone ihres Muskels zuschalten und derart bremsen*. Auch Beobachtungen von Matthews sprechen für diese Deutung. Jedenfalls zeigt dieser Mechanismus, der das Bestreben hat, unseren bewegten Extremitäten die Einhaltung einer mittleren Geschwindigkeit möglich zu machen, alle Zeichen eines Geschwindigkeits-Reglers, der abwechselnd Beschleunigungs- und Bremsperioden derart erzeugt, daß der Istwert der Geschwindigkeit nur wenig um den Sollwert — nach Art von Regelschwankungen — hin- und herpendelt (Abb. 4).

Ein Mechanismus, wie bisher beschrieben, wäre aber nur geeignet, eine einzige, ein- für allemal festgelegte mittlere Bewegungsgeschwindigkeit einzuregeln. Sollen verschiedene Bewegungsgeschwindigkeiten von dem gleichen Regler eingestellt werden, dann muß auch er einen Sollwertsversteller haben. Von den hierbei gangbaren Wegen ist der einfachste der, daß die Fühlerempfindlichkeit verstellt und der Meßbereich des Fühlers verlagert wird. Ein Techniker würde in diesem Fall dem dehnungsempfindlichen Fühler eine Vordehnung geben. Die Natur scheint das Problem nach demselben einfachen Prinzip gelöst zu haben. Mit Hilfe der γ -Efferenzen und deren Wirkung auf die intrafusale Muskulatur kann sie den Spindeln eine Vordehnung geben. Hierdurch wird der Empfindlichkeitsbereich der Fühler dieses Reglers verlagert und der Sollwert verstellt.

Aber noch etwas Weiteres muß schließlich erfüllt sein und von diesem Mechanismus verlangt werden, wenn er das leisten soll, was unser Mechanismus der Willkürbewegung tatsächlich kann. Die Fühler dieses Reglers

* Daß gleichzeitig mit diesem Zuschalten ein Abschalten von Motoneuronen im Gegenmuskel verbunden ist, entspricht den Gegebenheiten der reziproken Hemmung von Sherrington.

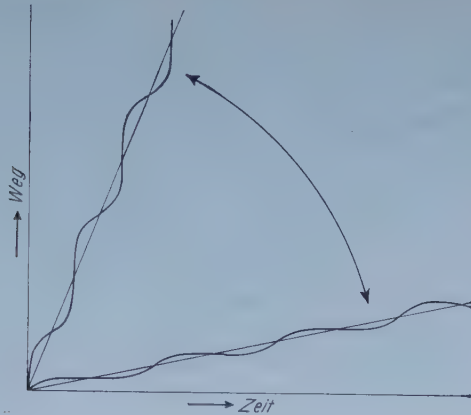


Abb. 4.

dürfen nicht nur auf zwei verschiedene Werte verstellt werden können, wie solches der Fall sein müßte, wenn die intrafasalen Muskelfasern, die den Spindeln durch γ -Efferenzen die Vordehnung geben, dem Alles-oder-Nichts-Gesetz gehorchen würden. Wäre dies der Fall, dann könnten nur 2 Grenzgeschwindigkeiten eingestellt werden, eine langsamste und eine schnellste, so wie es die vorhergehende Figur schematisch zeigt. Soll innerhalb der unteren und oberen Geschwindigkeitsgrenze eine stetige Verstellung der Geschwindigkeit möglich sein und der ganze Sektor bestrichen werden, dessen Fläche zwischen den Grenzgeschwindigkeiten liegt (Pfeil in Abb. 4), dann muß auch eine stetige Verstellung der Spindelvordehnung möglich sein. Die intrafasalen Fasern dürfen also nicht dem Alles-oder-Nichts-Gesetz gehorchen. Genau dies trifft zu, wie von *Leksell* und anderen gezeigt werden konnte. Die geringe Wahrscheinlichkeit, daß ein biologischer Apparat tatsächlich alle jene Teilmechanismen enthält, die theoretisch zu fordern sind, damit der Apparat als Regelsystem betrachtet werden kann, und die noch besonders kleine Wahrscheinlichkeit, daß auch noch ein ganz spezieller Teilmechanismus vorhanden ist, der eine stetige Verstellung der Fühlerempfindlichkeit erlaubt, genau nach einem Prinzip, das — regeltheoretisch betrachtet — angewendet werden müßte, um eine kontinuierliche Sollwertsverstellung der Regelgröße möglich zu machen, stützen die Annahme sehr beträchtlich, daß es sich hier tatsächlich um einen „Servo-Mechanismus“ handelt, der die Bewegungsgeschwindigkeit unserer willkürlich bewegten Extremitäten beherrscht. Die einzigen beim Säugetier bekannten quergestreiften Muskelfasern, die dem Alles-oder-Nichts-Gesetz nicht gehorchen, sind die intrafasalen Fasern *. Es erscheint wun-

* Erregungs- und muskelphysiologisch ist hier zu bemerken, daß eine lokal zustandekomende Erregung sehr wohl verschiedene Grade der Intensität annehmen kann. Erst die Ausbreitung der Erregung im Sinne einer Erregungsleitung bringt die Abhängigkeit vom Alles-oder-Nichts-Gesetz mit sich. Daß ohne weiterreichende Erregungsleitung in einer Muskelfaser primär vom Nerven

derbar, daß sie an jenem Ort ausgebildet sind und verwendet werden, wo Fasern mit diesen Eigenschaften, von der regeltheoretischen Seite her betrachtet, unvermeidlich notwendig sind. Nur durch ihr Vorhandensein wird verständlich, daß wir innerhalb der niedrigsten und höchsten Grenzggeschwindigkeit willkürlicher Bewegung eine Fülle von Zwischengeschwindigkeiten nach unserem Belieben wählen können. Das Funktionieren eines untergeordneten Regel-Automatismus gibt auch hier wieder einer höheren Stelle die Freiheit der Wahl. Wenn beim Intendieren einer Willkürbewegung zeitlich früher γ -Efferenzen und erst zeitlich später α -Efferenzen auftreten, so läßt sich dies bereits aus der Sollwerts-Einstellung in einem Geschwindigkeits-Regler verstehen. Ehe die Bewegung mit der gewünschten Geschwindigkeit in Gang gebracht wird, muß der Sollwert für die Geschwindigkeit durch γ -Efferenzen, intrafusale Fasern und Spindeldehnung eingestellt worden sein. Die beabsichtigte Geschwindigkeit ist im Bewegungsplan, den wir in die Tat umsetzen wollen, bereits enthalten, sie ist ein Teil dieses Bewegungsplanes und im peripheren Bewegungsmechanismus müssen für die Realisierung dieser Geschwindigkeit die Voraussetzungen geschaffen werden, ehe die Bewegung beginnt. So ist zu verstehen, daß die γ -Efferenzen den α -Efferenzen vorauslaufen.

Abschließend ist zu sagen: Zu der durch frühere Versuche (1925—1927) gewonnenen Auffassung, daß die Einstellung der Muskelkraft durch einen „Regel-Mechanismus“ erfolgt, kommt auf Grund der neueren Versuchsergebnisse obengenannter Autoren jetzt auch noch die Meinung hinzu, daß wir einen Regel-Mechanismus für die Einstellung der Geschwindigkeit unserer Gliederbewegung besitzen. Beide Mechanismen sind durch die physikalischen Gegebenheiten der Umwelt, z. B. durch Trägheitskräfte usw. in ihrer Peripherie eng miteinander gekoppelt. Dieser durch Umweltskräfte bestehenden physikalischen Koppelung muß wahrscheinlich auch eine innige zentralnervöse „Vermaschung“ beider Regelkreise entsprechen.

her gleichzeitig an verschiedenen Stellen, also multipel, Erregungen gesetzt werden, kommt z. B. noch beim Insektenmuskel vor. Durch das synchrone Ingangsetzen der Erregung an verschiedenen Orten ein und derselben Muskelfaser, wird eine Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit erreicht, da die Kontraktion der Gesamtfaser nur wenig von der zeitlich begrenzten Geschwindigkeit der Erregungsfortleitung im Muskel abhängig wird, wenn eine größere Zahl in Hintereinanderschaltung befindlicher Querschnitte gleichzeitig in Tätigkeit gesetzt wird. Es ist wie bei einem brennbaren Gegenstand, den man an mehreren Stellen gleichzeitig entzündet, er verbrennt schneller, weil sich das Feuer nicht erst ausbreiten muß. Vom gleichen Prinzip multipler Innervierung macht die Natur auch noch bei sehr langen Muskeln Gebrauch (sartorius). Hierdurch wird gleichfalls die Kontraktionsgeschwindigkeit vergrößert, durch gleichzeitiges Ingangsetzen hintereinandergeschalteter Muskel-Querschnitte. Letzterer Vorgang spielt wahrscheinlich auch eine Rolle für die Geschwindigkeitsregulierung der Kontraktion unserer Skelettmuskeln, da die einzelnen Querschnitte von verschiedenen Motoneuronen beherrscht, in wechselnder Phase innerviert werden können. Hier kann aber nicht weiter darauf eingegangen werden.

Zusammenfassung

Es wird zuerst auf Grund älterer Versuche (1925—1927) über einen Regel-Mechanismus der Muskelkraft und anschließend über einen Regel-Mechanismus der Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung berichtet. Hierbei ergibt sich, daß frühere Erkenntnisse nicht überholt sind, sondern mit den Ergebnissen neuerer Versuche in wesentlichen Punkten übereinstimmen und deren Deutung wesentlich erleichtern. Seinerzeit wurde bereits festgestellt:

1. Bei Überwiegen der Trägheitskräfte wird die Skelettmuskelkraft derart gesteuert, daß sich die Muskeln wie elastische Federn verhalten.

2. Dieses Verhalten wurde auf Afferenzen aus elastischen Endorganen zurückgeführt, welche Motoneurone derart in Mitaktion versetzen, daß mit zunehmender Muskeldehnung eine immer größer werdende Zahl im gleichen Muskelquerschnitt liegender Muskelfasern in Tätigkeit gerät. Hiedurch kann die Kraft des Gesamtmuskels so zunehmen, wie die einer Feder, bei der die Längenänderung klein ist im Vergleich zur Federlänge.

3. Da nicht nur die Afferenzen aus den elastischen Endorganen auf die Vorderhornzellen, sondern diese durch ihre Efferenzen auf den Muskel zurückwirken, kommt ein in sich geschlossener Rückkoppelungskreis zustande und zwar deshalb, weil die entwickelte Muskelkraft ihrerseits selbst wieder den mechanischen Zustand der sensiblen Endorgane beeinflußt. Mit dieser Aussage (auf Grund einer Analyse von Willkürbewegungen unter eindeutig definierten dynamischen Bedingungen) wurde der Vorgang nicht mehr als Reflex betrachtet, sondern als das Geschehen in einem in sich geschlossenen Regelkreis mit den sich hieraus in einer geschlossenen Kausalkette ergebenden Konsequenzen (1925—1927). Die offene Informationskette der Reflexlehre wurde erstmals durch den „Regelkreis“ ersetzt. Für zahlreiche andere Lebensprozesse hat sich dieses damals entdeckte Prinzip als gegeben erwiesen und auch die Betrachtungen der Cybernetic (1948) beruhen darauf.

4. Wo es für Regelung eines Vorganges zutreffend ist, daß (im Gegensatz zur Steuerung) ein Befehl (Efferenz) nur zustandekommt unter Verwertung der Ergebnisse eines zeitlich früher erfolgten Befehles (Afferenz), trifft dies für die Einstellung der Muskelkraft zu, wie in älteren Versuchen bereits gezeigt wurde.

5. Zwischen der Wirkung zentraler und peripherer Impulse auf die Motoneurone des Rückenmarks wurde seinerzeit bereits unterschieden. Es konnte aus den Versuchsergebnissen wahrscheinlich gemacht werden, daß Impulse von übergeordneter Stelle des Zentralnervensystems nur einen Teil der Motoneurone eines Muskels (Teil I) in Tätigkeit versetzen. Ein anderer Teil der Motoneurone (Teil II) wird durch den Regel-Mechanismus der Muskelkraft, also durch Afferenzen aus sensiblen Endorganen im Muskel selbst in Mittätigkeit versetzt. Eine Anpassung der Muskelkraft an die Kräfte der Umwelt wird hiedurch möglich. Wählt man für Teil I den heute üblichen Namen γ -Motoneurone und für Teil II den jetzt benützten Namen α -Motoneurone, so besteht zwischen der seinerzeitigen Erkenntnis und der heutigen, wenn überhaupt, so doch nur ein sehr geringer Unterschied.

6. Daß beim Intendieren der Bewegung zeitlich früher Teil I (γ -Motoneurone), zeitlich später Teil II (α -Motoneurone) in Aktion treten, ist implicite in obigen Vorstellungen enthalten, wurde aber außerdem seinerzeit noch besonders beschrieben für das Intendieren von Willkürbewegungen.

7. Die Umkehr des Wirkungssinnes, also die Gegenkoppelung im Regelkreis wurde seinerzeit durch die Aussage eindeutig gekennzeichnet, daß das System die Tendenz hat, durch Einstellung auf ein Gleichgewicht von Muskelkraft und Störkraft stets ein Minimum der Selbsterregung im Rückkoppelungskreis einzustellen.

8. Die seinerzeit gebrachten Kennzeichen für einen biologischen „Regel-Mechanismus“ sind auch heute in der modernen Regeltechnik noch gültig, um vom Wirken eines „Servo-Mechanismus“ sprechen zu können.

Unter Verwendung dieser alten Ergebnisse über Regelung der Muskelkraft und unter Verwertung zahlreicher Ergebnisse jüngerer Arbeiten wird wahrscheinlich gemacht, daß wir für unsere Willkürbewegung auch noch einen Geschwindigkeitsregler besitzen. Da die Muskelspindeln für $\frac{dL}{dt}$ empfindlich sind, besitzen sie die Eigenschaften von Kontrollorganen für Geschwindigkeit und können mit ihren Afferenzen als Meßwerk eines solchen Regelkreises fungieren. Eine Veränderung der Bewegungsgeschwindigkeit muß als das Ergebnis einer Sollwert-Verstellung in diesem Regler betrachtet werden. Durch Änderung der Fühlerempfindlichkeit ist solches möglich. Bemerkenswerterweise erscheinen alle physiologischen Voraussetzungen hierfür erfüllt, weil den Spindeln durch die intrafusale Muskulatur eine Vordehnung gegeben werden kann. Nimmt man an, daß (wie bei allen elastischen Körpern) $\frac{dP}{dL}$ mit zunehmender Dehnung auch bei den Spindeln zunimmt (daß also eine Nicht-Linearität besteht), dann ist physikalisch erklärt, daß eine Vordehnung der Spindeln durch intrafusale Muskulatur den Empfindlichkeitsbereich der Spindeln verlagern kann und damit den Sollwert dieses Reglers verstellt. Sollen beim Einstellen unserer Bewegungsgeschwindigkeit nicht nur 2 bestimmte Grenzgeschwindigkeiten möglich sein, sondern eine stetige Verstellung zwischen unserer langsamsten und schnellsten Geschwindigkeit, dann ist theoretisch zu fordern, daß die Spindel-dehnung stetig verändert werden kann. Dies ist aber nur möglich, wenn die intrafusalen Fasern dem Alles- oder Nichts-Gesetz nicht gehorchen. Bemerkenswerter Weise trifft auch dies zu, denn es sind die einzigen quergestreiften Muskelfasern unseres Organismus, deren Kontraktionsgröße dosierbar ist. Im Zusammenhang mit dem Bestehen eines früher beschriebenen Regel-Mechanismus für die Muskelkraft gewinnt das Bestehen eines Servo-Mechanismus für die Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung demnach also einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit.

Summary

The author basing on his own earlier investigations (1925—1927) reports first on a servomechanism for the adjustment of muscle force and subsequently on a servomechanism for the velocity of motion during voluntary movement. The report shows that the knowledge obtained earlier is not surpassed, but corresponds with results of experiments performed recently in essential points and facilitates substantially its interpretation. At that time already it was stated:

1. If inertia predominates the force of sceletal muscle is governed in such a manner that muscles behave like elastic springs.

2. This behavior has been traced back to the effect of afferent impulses deriving from elastic end-organs which activate the motoneurons in such a manner that with augmenting muscle extension a more and more increasing number of fibers situated in the same cross-section of the muscle gets into action. By this the force of the whole muscle can increase like the force of a spring in which the change of length is small in relation to its initial length.

3. Since not only the afferent impulses from elastic end-organs act upon the spinal anterior horn cells, but the latter act upon the muscles by efferent impulses, a closed feedback control loop results therefore because the force developed by the muscle itself influences the mechanical state of the sensing end-organs. By this statement (basing on an analysis of voluntary movements under well-defined dynamic conditions) the process was no more considered as a reflex but as an event proceeding in a closed control loop, including the consequences resulting in a closed causal circuit (1925—1927). The

straight information pathway as seen by the reflex doctrine had been replaced for the first time by the "feedback control loop". The principle discovered at that time has been proved applicable to numerous other vital functions, and the considerations of the "cybernetics" also are founded on the same principle.

4. If it is a matter of fact that in the regulation of proceedings (in contradistinction to the governing control) an order (efferent) is given only following the evaluation of the results of a previous order (afferent) than this comes true for the adjustment of muscle force as shown already by experiments performed earlier by the author.

5. Already at that time the author discriminated the effect evoked in the spinal motoneurons by central impulses from the effect caused by peripheral impulses. It had been proved probable by results of these experiments that only a part of the motoneurons of a muscle (part I) gets into action by impulses originating from higher places of the central nervous system. An other part of the motoneurons (part II) is set in co-action by a servomechanism for the muscle force, this is by afferent impulses from sensory end-organs in the muscle itself. Hereby an adjustment of the muscle force to the exterior forces is made possible. If one chooses the today customary designation γ -neurons for part I and α -neurons for part II, there does exist, if at all, but a very small difference between the knowledge gathered previously by the author and the to-day's view.

6. The conceptions discussed above implicitly contain the fact that at intending a movement at first part I (γ -motoneurons) and later part II (α -motoneurons) get into action, but this fact was described, moreover, at that time particularly for the intention of voluntary movements.

7. The reversal of the direction of action, that means the negative feedback in the servo-control loop, was at that time definitely characterized by the statement saying that this system has the tendency to adjust itself in the feedback-coupled loop to a minimum of self-excitation by adjusting an equilibrium between the muscle force and the disturbing force.

8. The characteristic of a biological "regulating mechanism" described at that time is valid also today in modern regulation-technics, thus permitting the author to speak of the work of a "servo-mechanism".

By use of the old results from experiments on the regulation of muscle force and of numerous results recently obtained it is proved probable that there also exists a regulating system for the velocity effective in the voluntary movement. Since the muscle-spindles are sensitive to $\frac{dL}{dt}$, they have the properties of a velocity controlling device and can act by means of afferent impulses as a measuring mechanism of the control loop. A change in the velocity of movement has to be considered as the result of shifting the desired quantity of this regulator. This may be rendered possible by a change in the sensitivity of the feeler. It is remarkable that all physiological conditions for this purpose seem to be given because a pre-extension in the spindles may be caused by the intrafusal muscles. If the assumption is made that in the muscle spindles (as in all elastic bodies) $\frac{dP}{dl}$ increases with augmenting extension (this means that a nonlinearity does exist), then this would serve as a physical explanation for the fact that a pre-extension in the spindles caused by the intrafusal muscles can shift the sensitivity range of the spindles and by this the desired quantity of the regulating system. If in adjusting the velocity of movement not only two finite velocities, but a continual variation between the slowest and the fastest velocity should be possible, then it must be required theoretically that the extension of the spindles can be changed continually. This is possible only if the intrafusal fibers do not obey the all-or-none law. It is remarkable that even this is true; for the intrafusal fibers are the sole striated muscle

fibers of the human organism in which the amplitude of contraction may be graduated. In relation with the existence of a servo-mechanism for the muscle force described previously by the author the existence of servo-mechanism for the velocity of voluntary movement reaches thus a high degree of probability.

Schrifttum

- 1 Wagner, R., Zschr. Biol. 83 (1925): 75 — 2 Wachholder, K., Erg. Physiol. 26 (1928): 568 — 3 Granit, R., Pflügers Arch. 270 (1959): 2 — 4 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 398 — 5 Matthews, B. H. C., J. Physiol. 72 (1931 b): 153 — 6 Sherrington, C. S., J. Physiol. 22 (1898): 319 — 7 ders., Proc. Roy. Soc., London, A 77 (1906): 478 — 8 Trendelenburg, W., Arch. Anat. Physiol. 1906: 1 — ders., ebda. 1906: 231 — ders., ebda. 1906: 499 — ders., ebda. Suppl. 1907: 201 — ders., Erg. Physiol. 10 (1910): 454 — 9 Brune, H. F., E. Schenck u. H. Voss, Pflügers Arch. 269 (1959): 569 — 10 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 398 — 11 Merton, P. A., J. Physiol., London 114 (1951): 183 — 12 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 417 — 13 ders., ebda. 86 (1927): 419 — 14 ders., ebda. 86 (1927): 418 — 15 Henatsch, H.-D. u. F. J. Schulte, 23. Tagung Physiol. Ges. 1957 — dies., Pflügers Arch. 266 (1957): 89 — dines., ebda. 266 (1958): 292 — dies., ebda. 267 (1958): 279 — dines., 24. Tagung Dtsch. Physiol. Ges. 1958 — dies., Pflügers Arch. 268 (1958): 36 — 16 Struppler, A., Zschr. Biol. 1960, im Druck — 17 Henatsch, H.-D., F. J. Schulte u. G. Busch, Pflügers Arch. 270 (1959): 161 — 18 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 416 — 19 Oppelt, W., Kleines Handbuch technischer Regelvorgänge. 2. Aufl., Weinheim/Bergstraße 1956, S. 18 — 20 Wiener, N., Cybernetics, New York 1948 — 21 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 398 — 22 Couch, G. Mc., Amer. J. Physiol. 71 (1924): 137 — 23 Leksell, L., Acta physiol. Scand. 10, Suppl. 31, 1945 — 24 Hunt, C. C. and S. W. Kuffler, J. Physiol. 113 (1951): 283 — 25 Wagner, R., Zschr. Biol. 86 (1927): 401 — 26 Kuffler, S. W., C. C. Hunt and J. P. Quilliam, J. Neurophysiol. 14 (1950): 29 — 27 Erlanger, J. u. H. S. Gasser, Univ. Penn. Press, Philadelphia 221, 1937 — 28 Wagner, R., Zschr. Biol. 83 (1925): 84 — 29 Granit, R., Vortrag am Dtsch. Physiol. Kongreß 1959 — ders., Pflügers Arch. 270 (1959): 2 — 30 ders., System for control of movement. Congress international des sciences neurologiques, Bruxelles 1959, S. 63 — ders., Receptors and sensory perception. Yale-Univ. Press New Haven 1955 a: 369 — ders., Pflügers Arch. 260 (1955): 193 — ders., J. Physiol. 131 (1956): 32 — Granit, R. and H.-D. Henatsch, J. Neurophysiol. 19 (1956): 356 — Granit, R. and G. Steg, Acta Physiol. Scand. 37 (1956): 114 — Granit, R. and B. Holmgreen, Acta physiol. Scand. 27 (1952): 161 — Granit, R., C. Job and B. R. Kaada, Acta physiol. Scand. 27 (1952): 161 — Granit, R. and B. R. Kaada, Acta physiol. Scand. 27 (1952): 130 — Granit, R. and C. G. Phillips, J. Physiol. 1957 — Granit, R., J. Neurophysiol. 13 (1950): 351 — R. Granit, B. Holmgreen and P. A. Merton, J. Physiol. 130 (1955): 213 — Granit, R. and G. Ström, Acta physiol. Scand. 27, Fasc. 2—3 (1952): 256 — Granit, R. and G. Ström, J. Neurophysiol. 14 (1951): 113 — Granit, R., C. C. Phillips, Sten Skoglund and G. Steg, J. Neurophysiol. 20 (1957): 470 — Granit, R., J. Physiol. 143 (1958): 387 — Granit, R. and S. Homma, Acta physiol. Scand. 46 (1959): 165 — dies., ebda. 46 (1959): 174 — Granit, R., Saburo Homma and P. B. C. Matthews, Acta physiol. Scand. 46 (1959): 185 — Granit, R., O. Pompeiano, and B. Waltmann, J. Physiol. 147, II (1959): 385 — dies., ebda. 147, II (1959): 399 — 31 Wagner, R., Probleme und Beispiele biologischer Regelung. Stuttgart 1954, S. 52 — 32 ders., Zschr. Biol. 83 (1925): 127 — 33 Wachholder, K., Erg. Physiol. 26 (1928): 568 — 34 Lehmann, G., Arbeitsphysiologie 1 (1928): 1.

Berichtigung

zu dem Beitrag von Herrn Dr. Hans Peter Ammende, Ein Gerät zur fortlaufenden Registrierung von Temperaturdifferenzen.

In Abbildung 1 auf Seite 129 oben muß der Parallelwiderstand R_p zu dem Thermistor R_{Th} **und** dem Serienwiderstand R_s parallel geschaltet sein.

IAEO - *Forschungsstipendien für Atomwissenschaftler*

Atomwissenschaftler, die mangels entsprechender Laboratorien, Ausrüstung oder finanzieller Mittel an der Fortführung erfolgversprechender Forschungsarbeiten im eigenen Lande verhindert sind, können von der Internationalen Atomenergie-Organisation Unterstützung in Form von Forschungsstipendien erhalten.

Die Abteilung für Austausch und Ausbildung der IAEО bemüht sich, für solche Wissenschaftler Plätze zu finden, wo sie ihre Arbeiten durchführen können und wird ihre Reisespesen, sowie einen Gehalt von zwischen \$ 400 und \$ 900 pro Monat bezahlen. Diese Forschungsstipendien sind für erfahrene Wissenschaftler vorgesehen, welche in ihren eigenen Ländern bereits Forschungsarbeiten durchführen.

Wissenschaftler, welche an einer Förderung dieser Art interessiert sind, müssen ihr Ansuchen über ihre eigenen zuständigen Behörden stellen, und u. a. folgende Angaben machen:

Beschreibung des Forschungsproblems, mit welchem sie sich befassen; die bereits erzielten Resultate und die Schwierigkeiten, welchen sie bei ihrer Arbeit im eigenen Lande begegnen;

Vorschläge, wo im Auslande ihrer Ansicht nach diese Schwierigkeiten behoben und die Forschung fortgeführt werden könnte;

voraussichtliche Dauer der außerhalb des Landes durchzuführenden Arbeiten; eine Erklärung über die Bedeutung dieser Forschungsarbeiten für das Atomenergieprogramm ihrer Länder und Atteste, welche dies sowie die wissenschaftlichen Qualifikationen des Bewerbers belegen.

Ein erstes Forschungsstipendium wurde kürzlich im Rahmen des Austausch- und Ausbildungsprogrammes der IAEО, Dr. R. R. Agarwala (Indien) verliehen, welcher eine 12monatliche Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Physik fester Körper im Zusammenhang mit Kernmaterialien am Massachusetts Institute of Technology, USA, durchführen wird.

INTERNATIONALE ATOMENERGIE-ORGANISATION

gez. Lars J. Lind

Leiter der Presse- und Informationsabteilung

WIEN I KÄRNTNER RING ÖSTERREICH

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmittelungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmittelungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen. Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind scharfe photographische Abzüge oder unmittelbar wiedergabefähige Zeichnungen erwünscht, bei denen im Hinblick auf die starke Verkleinerung auf besonders saubere und große Beschriftung zu achten ist. Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden.

Unkosten-Entscheidung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten gemeinsam 50 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entscheidung ist auch die Lieferung von weiteren 50 Sonderdrucken möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Die männliche Keimdrüse

Struktur — Funktion — Klinik
Grundzüge der Andrologie

Von Prof. Dr. E. TONUTTI, Tübingen, Priv.-Doz. Dr. O. WELLER, Gießen,
Prof. Dr. E. SCHUCHARDT, Gießen, Prof. Dr. Dr. E. HEINKE, Gießen

1960. XVI, 267 Seiten, 38 Abbildungen und 16 Tabellen im Text und ein Tafelteil mit 31 Abbildungen in 78 Einzeldarstellungen, Lex.-8°, Ganzleinen DM 79,—

Das Buch bringt die für das Verständnis der Funktion und Klinik wichtigsten Daten der Entwicklungsgeschichte des männlichen Genitalapparates und der Anatomie und Histologie des Hodens. Breiter Raum ist der Darstellung des Systems Hypophyse-Hoden und den regulativen Beziehungen dieser beiden Organe gewidmet. Die endokrine und spermiogenetische Funktion des Hodens werden in den Abschnitten über Physiologie der Androgene, der Pubertät und des Ejakulats besonders eingehend besprochen, da sie die Grundlage für das Verständnis der Funktionsstörungen der männlichen Keimdrüse bilden. Der klinische Abschnitt gliedert sich in die Beschreibung der verschiedenen Androgenmangelsyndrome, der einzelnen Formen des primären und sekundären Hypogonadismus, Störungen der Pubertät und Störungen der Fertilität, wobei Pathogenese, Klinik, Therapie und Therapiekontrolle dargestellt werden. Die für die Diagnostik wesentlichen Funktionsproben, ihre Handhabung und ihre Auswertung sind in einem besonderen Kapitel zusammengefaßt. Dem Buch ist ein Atlasteil beigegeben. Dieser enthält Beispiele für alle wesentlichen Krankheitsbilder und zahlreiche Biopsiebilder des normalen und erkrankten Hodens, um dem Leser die Einarbeitung in die Diagnostik von Hodenbiopsien zu ermöglichen. Im wesentlichen vermittelt das Buch somit einen Grundriß der Andrologie im engeren Sinne.

GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

Neu!

Klinische Laboratoriums- diagnostik

Herausgegeben von
Professor Dr. N. HENNING
Direktor der Medizinischen
Universitätsklinik Erlangen.
Mit 203 Abbildungen und
9 Farbtafeln. 696 S. 1959.
Kunststoffeinband DM 68.—

Die Laboratoriumsdiagnostik hat in den letzten 20 Jahren einen derartigen Umfang angenommen, daß sie von einem Einzelnen nicht mehr beherrscht werden kann. Es ist nun ein Laborbuch aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen in Gemeinschaftsarbeit entstanden, in dem jedes Einzelgebiet von einem geschulten Fachmann beschrieben ist.



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN